

Lokale und systemische Gefäßwirkungen
des Serotonin-Antagonisten Ketanserin

Theodor Rampp

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554811_0032

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität München

Direktor: Prof.Dr.W.Forth

Lokale und systemische Gefäßwirkungen

des Serotonin-Antagonisten

Ketanserin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theodor Rampp

aus

München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth
Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Präparation	3
2. Versuchsanordnung	4
3. Perfusionstechnik	5
4. Meßgrößen	8
5. Angewandte Pharmaka	17
6. Statistische Sicherung der Ergebnisse	17
III. Ergebnisse	19
1. Die Kreislaufwirkungen von Ketanserlin	19
a. Lokale Wirkungen	20
Extremität	20
Darm	25
b. Systemische Wirkungen	25
2. Wechselwirkungen zwischen Ketanserlin und Serotonin	30
2.1 Die Serotonin-Wirkung	
und der Einfluß von Ketanserlin auf diese	31
a. Lokale Wirkungen	31
Extremität	31
Darm	35
b. Systemische Wirkungen	36
2.2 Der Einfluß von Serotonin auf die Ketanserlin-Wirkung	39
a. Lokale Wirkungen	39
b. Systemische Wirkungen	40
3. Die α -adrenolytische Wirkung von Ketanserlin	40
IV. Diskussion	44
1. Wechselwirkungen von Serotonin und Ketanserlin	
an peripheren Gefäßen	44
2. Wechselwirkungen von Noradrenalin und Ketanserlin	47
3. Lokale Wirkungen von Ketanserlin	49
4. Zur CFC-Erhöhung durch Ketanserlin	53
5. Systemische Wirkungen von Ketanserlin	54
5.1 Systemische Wechselwirkungen	
von Serotonin und Ketanserlin	56
5.2 Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Ketanserlin	58
Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	65

I. EINLEITUNG

Seit Page 1948 die chemische Darstellung des Serotonins (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gelang und in den folgenden Jahren einige der überraschenden Wirkungen dieses im Tierreich weitverbreiteten biogenen Amins beschrieb, wurde versucht, spezifische Rezeptoren nachzuweisen, an denen die Substanz angreift (Rapport, 1948; Page, 1954). Durch Experimente mit Serotonin und verschiedenen Antagonisten wiesen Gaddum und Picarelli (1957) zwei Arten von Serotonin-Rezeptoren nach, nämlich D-Rezeptoren, die durch Dibenzylamine blockiert wurden, und M-Rezeptoren, deren Erregung sich durch Morphin hemmen läßt. Obwohl in den folgenden Jahren noch zahlreiche weitere Rezeptortypen beschrieben wurden (Müller-Schweinitzer, 1978), gelang es nicht, die widersprüchlichen Wirkungen von Serotonin, das sowohl kontrahierend als auch erschlaffend auf die Gefäßmuskulatur wirken kann, der Erregung bestimmter Rezeptoren zuzuordnen. In den letzten Jahren erlaubten biochemische Studien eine Unterscheidung neuer, voneinander unabhängiger Serotonin-Rezeptoren, die S_1 - und S_2 -Rezeptoren (5-HT₁- und 5-HT₂-Rezeptoren) genannt wurden (Leysen, 1977; Peroutka, 1979). Während den S_1 -Rezeptoren bisher noch keine bestimmten physiologischen und pharmakologischen Funktionen zugeschrieben werden konnten, vermitteln S_2 -Rezeptoren die stimulierende Wirkung des Serotonins auf die glatte Muskulatur von Gefäßen und Bronchien sowie auf die Thrombocytenaggregation (Van Nueten et al., 1981; Van Nueten, Vanhoutte, 1981; De Clerck, 1982; Van Nueten, 1983).

Darüber hinaus ist auch die verstärkende Wirkung des Serotonins auf Gefäßkontraktionen durch Noradrenalin, Histamin, Angiotensin und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ abhängig von S_2 -Rezeptoren (Van Nueten et al., 1981; Van Nueten et al., 1982).

Das Chinazolin-Derivat Ketanserin, das in seiner chemischen Struktur mit den bisher bekannten Serotonin-Antagonisten nicht verwandt ist, wurde als reiner und selektiver S_2 -Rezeptoren-Blocker beschrieben (Leysen et al., 1981; Van Nueten, Vanhoutte, 1981; Van Nueten et al., 1982; Peroutka, 1983). Die Substanz hemmt ausschließlich S_2 -, nicht aber S_1 -Rezeptoren und entfaltet keine intrinsische Aktivität. Auch α -adrenerge und histaminerge Rezeptoren werden nur in vernachlässigbarem Ausmaß, calciumabhängige Strukturen dagegen überhaupt nicht beeinflusst. Die Kreislaufwirkungen der Substanz, die den peripheren Widerstand und den Blutdruck senkt, werden allein auf die Hemmung peripherer S_2 -Rezeptoren zurückgeführt (Van Nueten et al., 1981).

In den vorliegenden Versuchen an Katzen in Chloralosenarkose wurden die lokalen Wirkungen von Ketanserin auf die Gefäße der Extremität und des Darms und die systemischen Wirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung untersucht. Zugleich soll die Frage beantwortet werden, ob die ausgelösten Kreislaufreaktionen tatsächlich allein durch den spezifischen S_2 -Antagonismus der Substanz zu erklären sind.

II. METHODIK

Die Versuche wurden an 31 männlichen und weiblichen Katzen mit einem Gewicht von 1,7 - 4,1 kg durchgeführt. Die Tiere wurden mit 50 mg / kg Chloralose narkotisiert. Die Chloralose wurde in Wasser gelöst und über eine Magensonde zugeführt. Die Narkose trat nach ein bis zwei Stunden ein und hielt während der ganzen Versuchsdauer an. Zur Gerinnungshemmung wurden 1500 - 2000 USP Einheiten Heparin / kg (Liquemin^R) intravenös verabreicht.

Es wurden wiederholt pO_2 , pCO_2 und pH des arteriellen Blutes bestimmt (Gas-Check-AVL, Analysator nach Harnoncourt). Wenn nötig, wurde mit Bicarbonat korrigiert.

Etwaige Volumenverluste durch die Präparation und in das extracorporeale Schlauchsystem wurden zu Beginn mit Macrodex ausgeglichen. Flüssigkeitsverluste über das Peritoneum wurden durch Ringerlösung ersetzt.

1. Präparation

Durch einen ca. 5 cm langen Hautschnitt proximal an beiden Oberschenkeln in Höhe des Leistenbandes wurden die Vasa femoralia freigelegt. An der rechten Extremität wurden Arteria und Vena femoralis freipräpariert und alle Gefäßabgänge unterbunden. Dann wurden beide Gefäße kanüliert. Die Oberschenkelmuskulatur wurde in Höhe der Einbindestelle in zwei Paketen unterbunden, wobei die vorher freipräparierten Nn. ischiadicus und femoralis geschont wurden. Kollateralgefäße und Lymphabfluß waren damit fast vollständig unterbrochen.

Am linken Bein wurde nur in die A. femoralis eine Kanüle eingebunden.

Am Darm wurde nacheiner medianen Laparotomie ein Segment des terminalen Ileum mit einem Gewicht von 24 - 37 g zusammen mit dem Mesenterium vollständig vom übrigen Darm abgetrennt, die zu- und abführenden Gefäße wurden kanüliert. Das isolierte Darmsegment wurde außerhalb der Bauchhöhle in einem Plastikbeutel mit körperwarmer Ringerlösung aufbewahrt. Zur intraluminalen Druckmessung wurde ein Ballon in das Darmlumen eingebunden und mit dem Meßkolben verbunden.

Bei allen Tieren wurde die Trachea freipräpariert und eine Glaskanüle eingebunden.

2. Versuchsanordnung (Abb.1)

Das arterielle Blut gelangte über eine Rollenpumpe, die eine pulsierende Strömung mit konstanter mittlerer Stromstärke erzeugte, in die A. femoralis. Zwischen Pumpe und Arterie wurde der arterielle Perfusionsdruck gemessen.

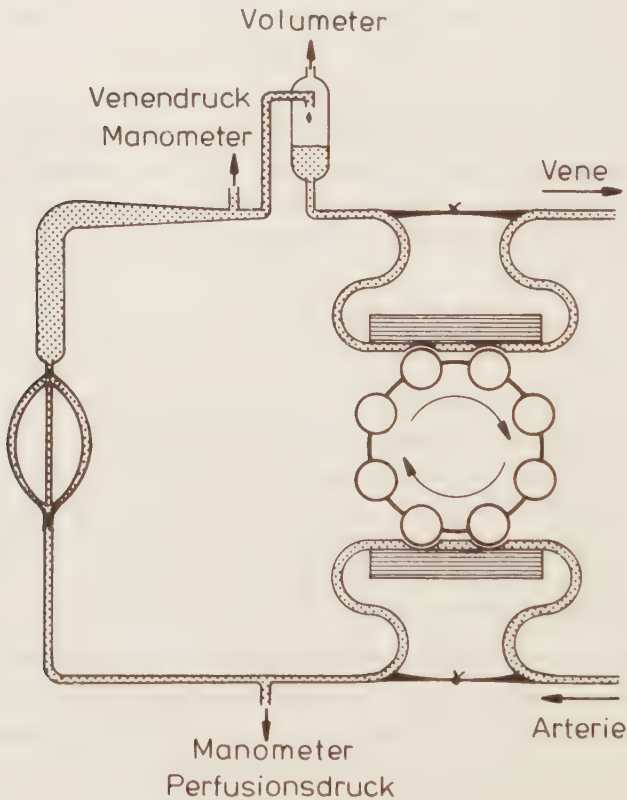


Abb. 1:

Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Bei gleicher Stromstärke auf der arteriellen wie auf der venösen Seite führen Änderungen des Venenvolumens oder im transkapillären Flüssigkeitsaustausch zu Volumenverschiebungen in der Überlaufkammer.

Das venöse Blut floß zunächst in einer Überlaufkammer, die in ihrer Höhe verstellbar war, und erst danach durch die Pumpe zurück in den Körperkreislauf des Tieres. Zwischen Oberschenkelvene und Überlaufkammer wurde seitenständig der venöse Ausflußdruck gemessen. Der Blutdruck wurde in der linken A.femor. bestimmt. Die Drücke wurden mit Kristallmembranometern (Firma Hansen) gemessen.

Die Verbindungsschläuche zwischen Blutgefäßen und Druckköpfen wurden luftfrei mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und waren in ihrem Lumen so weit gewählt, daß ihr hydrodynamischer Widerstand die gemessenen Druckwerte praktisch nicht beeinflusste. Volumenänderungen im Überlaufgefäß wurden mit einem Volumeter bestimmt (Felix et al., 1971). Dabei führen Änderungen des Blutvolumens in der Überlaufkammer zu Veränderungen des Luftvolumens im angeschlossenen Plethysmographen. Dadurch hebt oder senkt sich der Kolben eines Pistonrecorders in entsprechender Weise. Die Auslenkung des Kolbens erlaubt die Messung der Volumenänderungen über zwei Fotowiderstände, die so angeordnet sind, daß sich eine lineare Beziehung zwischen den Meßwerten und den Volumenänderungen ergibt. Die Meßgenauigkeit beträgt 0,005 ml bei einem Gesamtvolumen des Pistonrecorders von 10 ml.

Damit das Tier nicht infolge des großen extrakorporalen Blutvolumens von etwa 10 ml ausgekühlt wurde, lag es auf einem beheizten Tisch unter einem Zelt. Auf diese Weise sollte die nach Abkühlung zu beobachtende Erhöhung der peripheren Kreislaufwiderstände, die vor allem auf eine Tonuserhöhung kleiner Gefäße zurückgeführt wird (Abdel-Sayed, 1970), vermieden werden.

Versuchanordnung und Perfusionstechnik waren identisch für Extremität und Darm.

3. Perfusionstechnik (Abb.2)

Der Perfusionstechnik liegt das Prinzip der strömungskonstanten Perfusion zugrunde (Nedopil, Felix, Remien, 1974), das heißt, arterielles und venöses Blut wurden mit derselben, während des ganzen Versuches konstant bleibenden Stromstärke durch die Extremität bzw. das Darmsegment gepumpt. Das extracorporeale Schlauchsystem besteht aus einem elastischen Material, das durch den Blutdruck gedehnt wird. Blutdruckschwankungen beeinflussen den Dehnungszustand der PVC-Schläuche und verändern damit die Flußrate. Um die Abhängigkeit der Förderleistung der Pumpe vom systemischen Blutdruck auszuschalten, leiteten wir

das Blut auf der arteriellen Seite zweimal durch die Pumpe. Der Schlauch wurde zwischen dem ersten und zweiten Pumpendurchlauf mit dem venösen System der Katze verbunden, um überschüssig gefördertes Blut abzuführen. Damit ist gewährleistet, daß die Stromstärke auf der arteriellen Seite gleich ist wie auf der venösen.

Gehen wir von einem Modell aus: Bei konstantem Fluß hängt der Druck an jeder Stelle eines Rohres allein von den stromabwärts lokalisierten Widerständen ab. Wenn wir also z.B. in der Mitte des Rohres dessen Durchmesser verringern, steigt der Druck nur vor dieser Engstelle, während er im stromabwärts liegenden Teil des Rohres nicht beeinflußt wird (Abb. 2; s. Felix, 1984).

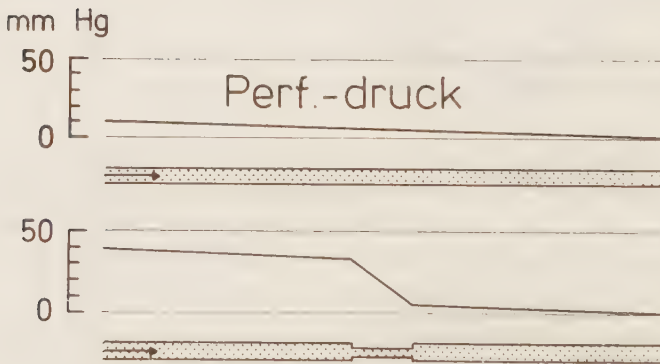


Abb. 2:

Strömungskonstante Perfusion:

Obere Bildhälfte: In Strömungsrichtung nimmt der Druck in einer Röhre konstant ab.

Untere Bildhälfte: Ein Widerstand in der Mitte der Röhre wirkt sich nur auf den Druck in dem stromabwärts gelegenen Abschnitt aus.

Auf den Kreislauf übertragen, bedeutet dies, daß bei einer Erhöhung des präkapillären Widerstandes nur der arterielle Perfusionsdruck ansteigt, der Druck in den nachgeschalteten Kapillaren und Venen aber nicht verändert wird. Unter der Voraussetzung, daß sich die Fließeigenschaften des Blutes nicht ändern, erhalten wir daher eine direkt proportionale Beziehung zwischen Perfusionsdruck und Arterioltonus. Der Einfluß des postkapillären Widerstandes auf den arteriellen Perfusionsdruck kann vernachlässigt werden, da der postkapilläre Druck wesentlich geringer ist als der präkapilläre (Wallentin, 1966; Matsubara, 1972).

Bei Versuchsbeginn wurde die Perfusionsstärke so gewählt, daß der Perfusionsdruck dem Blutdruck entsprach. Dieses Verhältnis konnte sich jedoch im Versuchsablauf ändern, da ja die perfundierte Extremität durch die immer gleich bleibende Stromstärke der physiologischen Durchblutungsregulation entzogen war. Die Perfusionsstärke betrug 1,1 bis 2,3 ml / min $\cdot$ 100 g Gewebe. Der von uns gemessene venöse Ausflußdruck war von der Höhe der Flüssigkeitssäule zwischen Meßstelle und Überlaufgefäß und vom Widerstand der Verbindungsschläuche abhängig. Da diese sehr weit gewählt wurden, waren venöser Ausflußdruck und Höhe der Flüssigkeitssäule direkt proportional. Durch Änderungen des Niveaus der Überlaufkammer konnten wir jeden beliebigen venösen Ausflußdruck erzeugen, auch einen negativen.

Drücke können sich in kollabierbaren Schläuchen nur dann vollständig fort-pflanzen, wenn diese in einem nicht kollabierten Zustand vorliegen (Holt, 1941). Im Hinblick auf die Venen bedeutet dies, daß zwischen venösem Ausflußdruck und tatsächlichem Venendruck nur dann eine lineare Beziehung besteht, wenn die Venen vollständig entfaltet sind. Dies ist bei den von uns eingestellten Perfusionsstärken der Fall ab einem venösen Ausflußdruck von über 8 mm Hg (Nedopil, Felix, Remien, 1974).

Den venösen Ausflußdruck stellten wir so ein, daß ebensoviel Blut in die Überlaufkammer tropfte, wie auf der anderen Seite von der Pumpe herausbefördert wurde. Damit befand sich die perfundierte Extremität in einem isovolumetrischen bzw. isogravimetrischen Zustand. Kapazitätsänderungen im Bereich der Venen zeigen sich bei dieser Methode der isotonischen Messung von Venenreaktionen durch Verschiebung von Blut in das Überlaufgefäß und stören damit den isovolumetrischen Zustand. Es gibt zwei Ursachen für Volumenänderungen im Überlaufgefäß:

- 1) Änderungen im Venenvolumen bzw. Venentonus.
- 2) Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch.

Eine Volumenzunahme im Überlaufgefäß kann somit beruhen auf einer Kontraktion der Venen einerseits und auf einer Nettoabsorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium andererseits. Dagegen gelangt bei einer Dilatation der Venen oder bei einer Nettofiltration weniger Blut in die Überlaufkammer. Eine Möglichkeit, Änderungen des Venentonus von einem Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch zu unterscheiden, ergibt sich dadurch, daß erstere nur begrenzte Volumenverschiebungen hervorrufen, die meist nach einer Minute abgeschlossen sind, während Reabsorptions- und Filtrationsprozesse viele Minuten andauern (Felix et al., 1971). Eine zweite Unterscheidungsmöglichkeit ergibt sich durch die direkte Bestimmung des Venenvolumens.

4. Meßgrößen

Atmung:

Die Luftströmung in der Trachea wurde mit Thermistoren gemessen (Felix, 1962). Thermistoren sind temperaturabhängige Widerstände. Änderungen der Luftströmung führen zu Temperaturänderungen im Thermistor, welche ihrerseits elektrische Widerstandsänderungen hervorrufen. Diese werden mit einer Wheatestoneschen Brücke gemessen und können mit dem Direktschreiber aufgezeichnet werden. Die Auswertung erfolgte qualitativ.

Herzfrequenz:

Nach demselben Prinzip wurde auch die Herzfrequenz bestimmt und fortlaufend als Ordinate registriert.

Blutdruck:

Der systemische Blutdruck wurde seiteständig in der Femoralarterie der nicht perfundierten Extremität mit einem Kristallmembranometer gemessen und mit dem Direktschreiber aufgezeichnet. Der Mitteldruck wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{\text{systolischer Druck} + 2 \cdot \text{diastolischer Druck}}{3}$$

Perfusionsdruck:

Der arterielle Perfusionsdruck wurde abgenommen zwischen der Perfusionspumpe und der A.femoralis. Zu beachten ist dabei, das systemisch verabreichte Pharmaka zunächst die Pumpe durchlaufen müssen, bevor sie in die perfundierte Extremität gelangen. Deshalb zeigten sich Perfusionsdruckänderungen bei i.v. Anwendung von Pharmaka erst nach einer bestimmten Verzögerung, die in den vorliegenden Versuchen 40 - 70 sec betrug.

Zur Auswertung wurde der Mitteldruck berechnet als arithmetisches Mittel zwischen Druckmaximum und -minimum.

Venöser Ausflußdruck:

Die Technik der Messung wurde oben beschrieben. Auch der Venendruck wurde fortlaufend aufgezeichnet.

Venenvolumen (Abb.3):

Zur Bestimmung des Venenvolumens wurde die Perfusion abgestellt und durch Absenken des Überlaufgefäßes unter das Niveau des Tieres ein negativer venöser Ausflußdruck erzeugt. Durch die Senkung des transmuralen Druckes floß das venöse Blut in die Überlaufkammer, in der das Volumen schnell zunahm. Diese rasche Zunahme ging nach etwa 30 sec in einen langsamen linearen Anstieg über, der durch Reabsorption von Flüssigkeit zustande kam, da ja durch die Senkung des venösen Ausflußdruckes auch der effektive Kapillardruck abnahm. Die Absorption setzte nicht unmittelbar mit Beginn der Auslaufbestimmung ein, da sich der negative venöse Ausflußdruck erst nach etwa 30 sec vollständig in die Kapillaren fortpflanzt. Um den Anteil der Reabsorption am Auslaufvolumen bei der Auswertung auszuschalten, extrapolierten wir die Gerade, die sich aus der Reabsorptionsrate nach 2 und 3 min ergab, auf die Zeit „0“ (s. Abb.3). Bekanntlich beträgt der Anteil des arteriellen Blutes am Gesamtblutvolumen etwa 15%. Dieses Verhältnis dürfte auch für die Extremität der Katze gelten. Zudem hat Manz (1975) nachgewiesen, daß sich dieses ohnehin schon geringe Volumen bei der Auslaufbestimmung praktisch nicht ändert. Ebenso sollen auch Kapillaren bei niedrigen transmuralen Drücken nicht kollabieren und dürften deshalb nichts zum Auslaufvolumen beitragen (Cobold et al., 1963; Eriksson, Lisander, 1972). Wir können deshalb davon ausgehen, daß dieses Auslaufvolumen selektiv das venöse Blut aus allen kollabierbaren Venen und Venulen erfaßt.

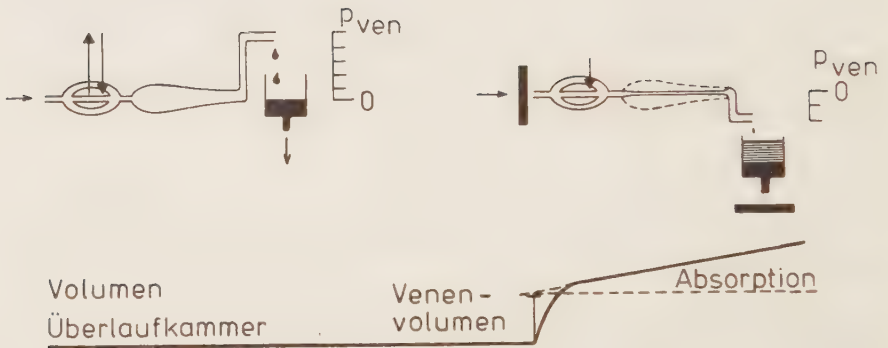


Abb. 3:

Bestimmung des Venenvolumens.

Zu Beginn schneller Volumenanstieg durch den Kollaps der Venen bei negativem venösen Ausflußdruck. Im Anschluß daran langsamer Volumenanstieg durch Nettoabsorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium.

Die aus der Rigidität der Venenwände und des umgebenden Gewebes resultierenden Kräfte wirken dem intraluminalen negativen Druck entgegen und verhindern damit, daß die Venen vollständig kollabieren. Deshalb bleibt in seitlichen Kanälen (Hantelform kollabierter Venen im Querschnitt) in den Venen ein bestimmtes Restvolumen zurück. Das heißt, wir bestimmen nur einen Teil des gesamten Venenvolumens. Nach Manz (1975) ist dieses in den Venen verbleibende Restvolumen bei verschiedenen Venendruckwerten im Bereich von 7 - 25 mm Hg praktisch konstant und beträgt zusammen mit dem in Arterien und Kapillaren verbleibenden Volumen etwa 30 % des gesamten intravasalen Volumens. Daraus ergibt sich die gute Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Auslauf- bzw. Venenvolumens.

Für den Venentonus (VT) gilt folgende Beziehung (Felix, 1970):

$$VT = \epsilon \cdot \frac{P_{ven} - P_o}{Vol_{ven}} \cdot l_{ven}$$

wobei ϵ = Materialfaktor (plastische und elastische Eigenschaften der Venenwand),
 P_{ven} = Venendruck, P_o = interstitieller Druck, l_{ven} = Länge der Venen,
 Vol_{ven} = Venenvolumen.

Eine direkte Berechnung des Venentonus ist uns zwar nicht möglich, da ϵ , P_o und l_{ven} in der intakten Extremität praktisch nicht meßbar sind, dennoch läßt die übrigbleibende Beziehung P_{ven}/Vol_{ven} Rückschlüsse auf den Venentonus zu: In unserer isotonischen Meßanordnung entspricht eine Verminderung des Auslaufvolumens einer Venentonisierung, eine Volumenzunahme einer Verminderung des Venentonus.

Kapillärer Filtrationskoeffizient:

Als wesentliche Faktoren, die den transkapillären Flüssigkeitsaustausch bestimmen, beschrieb Starling (1896) folgende:

- 1) Die hydrostatischen Drücke auf beiden Seiten der Kapillarmembran,
- 2) die kolloidosmotischen Drücke in Plasma und Interstitium,
- 3) die physikalische Beschaffenheit der kapillären Membran, die als mechanischer Filter angesehen wurde.

Im Jahr 1948 zeigten Pappenheimer und Soto-Rivera die Gültigkeit der Starling'schen Theorie durch Versuche an den Extremitäten von Katzen und Hunden: Durch Veränderungen des mittleren Kapillardruckes vom isovolumetrischen Zustand aus erzeugten sie Änderungen des transkapillären Flüssigkeitsaustausches und stellten fest, daß die Filtrations- bzw. Absorptionsrate proportional war der Änderung

des Kapillardruckes, nicht aber von dessen absoluter Größe abhing. Dabei besagt der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC), wieviel Flüssigkeit in 1 min durch die Druckdifferenz von 1 mm Hg in 100 g Gewebe filtriert wird. Der CFC ist ein Maß für den hydrodynamischen Flüssigkeitsaustausch als Funktion der kapillären Oberfläche und wird bestimmt durch das Produkt Oberfläche $\times$ Permeabilität (Folkow, Mellander, 1970). Solange keine kapillarschädigenden, die Permeabilität verändernden Substanzen verwendet werden, ist der CFC direkt proportional der gesamten kapillären Austauschfläche. Da sich das Volumen und die Porengröße der Kapillaren durch die Druckerhöhung nicht ändern (Lundgren, Mellander, 1967; Zweifack, Intaglietta, 1968), gibt der CFC ein direktes Maß für die Anzahl der durchströmten Kapillaren. Der CFC ist also erhöht, wenn die Zahl der durchströmten Kapillaren zunimmt, und entsprechend erniedrigt, wenn weniger Kapillaren in den Blutfluß mit einbezogen werden. Normalerweise ist nur ein kleiner Teil der Kapillaren durchblutet, so daß dem Organismus ein breiter Spielraum für die Regulation der Kapillardurchblutung zur Verfügung steht. Durch Tonusänderungen präkapillärer Sphinkter soll diese Durchblutung reguliert werden und damit der CFC sich innerhalb weiter Grenzen bewegen (Pappenheimer et al., 1951; Folkow, 1959; Mellander, 1960). Allerdings ist die Existenz dieser Sphinkteren im Bereich von Haut und Muskulatur überhaupt in Frage gestellt (Hammersen, 1970). Ein anderer denkbarer Mechanismus wäre, daß durch eine Erhöhung des postkapillären Widerstandes retrograd mehr Kapillaren eröffnet werden.

Die Messung des CFC (Abb. 4) erfolgt, indem bei laufender Perfusionspumpe der venöse Ausflußdruck durch Anheben des Überlaufgefäßes um 10 mm Hg erhöht wird. Daraufhin nimmt das Volumen im Überlaufgefäß zunächst schnell exponentiell ab und geht dann in einen langsamen, linear verlaufenden Abfall über. Die exponentielle Volumenabnahme beruht auf einer Erweiterung der Venen durch den erhöhten transmuralen Druck, die lange anhaltende lineare Abnahme ist auf eine Filtration von Flüssigkeit in das Interstitium zurückzuführen (Pappenheimer, 1948; Mellander, 1960). Diana (1973) betont besonders, daß der lineare Abfall ausschließlich durch Filtration zustande kommt und nicht etwa durch eine langsame Venendilatation.

Die Filtrationsrate wird bestimmt anhand der Steigerung der Geraden zwischen der vierten und fünften Minute der CFC-Bestimmung. Division dieses Wertes durch die Differenz der venösen Ausflußdrücke, bezogen auf 100 g Gewebe, ergibt den CFC. Von Bedeutung bei seiner Bestimmung ist, daß vorher ein isogravimetrischer Zustand herrschte, da sich sonst durch Änderung des kolloid-osmotischen Druckes Fehler ergeben (Manz, 1975). Zu beachten ist ferner,

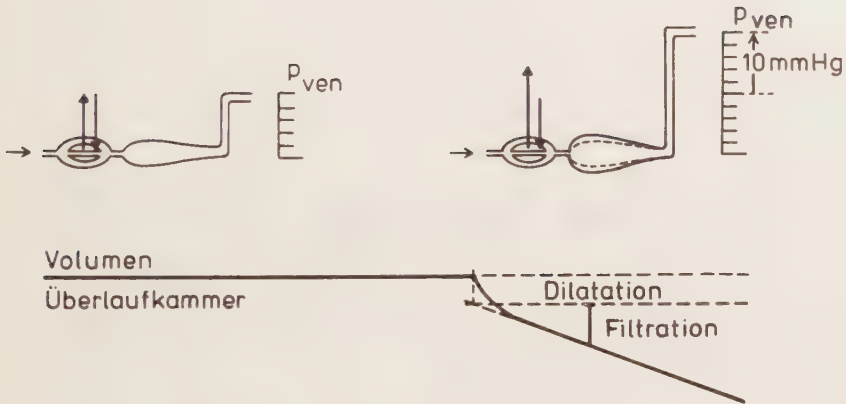


Abb. 4:

Messung des CFC:

Ausgehend vom isogravimetrischen Zustand, wird der venöse Ausflußdruck um 10 mm Hg erhöht. Dadurch zunächst Dilatation der Venen, dann Nettofiltration.

daß sich der venöse Ausflußdruck in dem Bereich befindet, in dem die Venen vollständig entfaltet sind. Nur unter dieser Voraussetzung führt die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes zu einer entsprechenden Erhöhung des mittleren Kapillardruckes. Die Änderung des venösen Ausflußdruckes pflanzt sich dann zu 85-100% in die Kapillaren fort (Diana, 1970). Damit kennen wir zwar ziemlich genau die Änderung des hydrostatischen Kapillardruckes, wissen aber noch nicht, wie sich die anderen Faktoren verhalten, die den transkapillären Flüssigkeitsaustausch mitbestimmen. Nach Guyton (1971) soll eine Erhöhung des Venendruckes auch zu einer Zunahme des interstitiellen Druckes führen. Dagegen fand Pappenheimer (1948), daß der hydrostatische Druck des Interstitiums sich erst dann änderte, wenn die filtrierte Flüssigkeitsmenge einem Drittel des Extremitätengewichtes entsprach. Derart große Mengen werden in unseren Versuchen sicher nicht filtriert, da einerseits die Dauer der CFC-Messung auf 4 min begrenzt wurde, andererseits bei der folgenden Volumenbestimmung wieder eine Rückresorption stattfand.

Während der CFC-Bestimmung ändert sich durch die Filtration von Flüssigkeit allerdings auch der kolloidosmotische Druck in den Kapillaren und im Interstitium. Doch liegen keine Untersuchungen vor, die Aufschluß geben, inwiefern dadurch die CFC-Bestimmung in quantitativer Hinsicht beeinflußt wird.

Immerhin liegen doch erhebliche Unsicherheitsfaktoren vor für die Messung des kapillären Filtrationskoeffizienten. Für uns ergibt sich daraus die Forderung, daß einerseits mehrfach Kontrollwerte bestimmt werden müssen, während wir andererseits sehr geringe Änderungen des CFC, um nur wenige Prozent, nicht als signifikant ansehen können.

In Versuchen am Hinterlauf des Hundes fand Diana (1970), daß der CFC abhängig sei von der Durchblutung. Isoproterenol vergrößerte den CFC bei druckkonstanter Perfusion. Bei strömungskonstanter Perfusion allerdings blieb der CFC unverändert. Diana zog daraus den Schluß, daß die Aktivität der präkapillären Sphinkteren nicht direkt durch das Pharmakon beeinflußt wurde, sondern die Änderung der Perfusionsrate der Stimulus für die Tonisierung der präkapillären Sphinkteren sei.

Bei unserer Methode der strömungskonstanten Perfusion wird diese Durchblutungsabhängigkeit ausgeschaltet, und damit besteht die Möglichkeit, direkte Wirkungen von Pharmaka auf die präkapillären Sphinkteren nachzuweisen.

Mittlerer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand:

Der mittlere Kapillardruck wurde nach der von Johnson (1965) beschriebenen „Zero-flow“-Technik bestimmt. Er entspricht dem mittleren hydrostatischen Druck aller Kapillaren und setzt sich zusammen aus dem postkapillären Perfusionsdruck und dem venösen Ausflußdruck (s. Abb. 5). Zur Bestimmung des mittleren Kapillardruckes wird im isogravimetrischen Zustand die Perfusion abgestellt. Damit entfällt der Anteil des Perfusionsdruckes am mittleren Kapillardruck, der jetzt auf das Niveau des venösen Ausflußdruckes absinkt. Die einsetzende Reabsorption würde den isogravimetrischen Zustand stören. Damit dieser wiederhergestellt werden kann, muß der venöse Ausflußdruck so weit erhöht werden, bis er dem zuvor bestehenden mittleren Kapillardruck des isogravimetrischen Zustandes entspricht. Diese Differenz der isogravimetrischen venösen Ausflußdrücke mit und ohne Perfusion ist ein Maß für den postkapillären Perfusionsdruck.

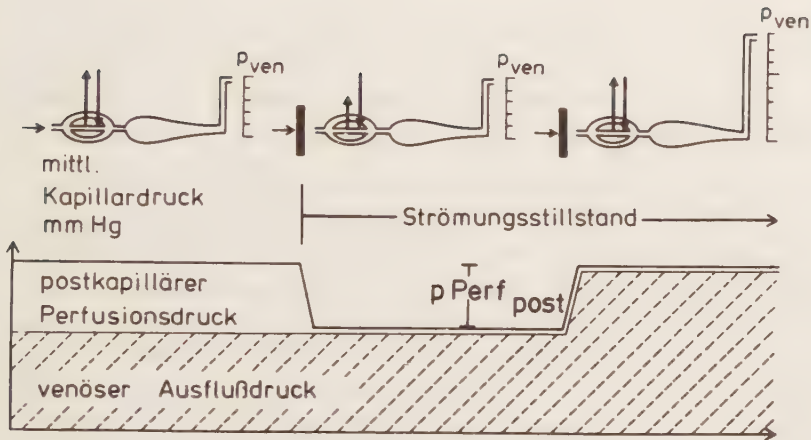


Abb. 5:

Bestimmung des postkapillären Perfusionsdruckes:

Der mittlere Kapillardruck setzt sich zusammen aus dem postkapillären Perfusionsdruck und dem venösen Ausflußdruck. Nach Abschalten der Pumpe sinkt der mittlere Kapillardruck auf das Niveau des venösen Ausflußdruckes. Dieser muß um den Betrag des postkapillären Perfusionsdruckes angehoben werden, um wieder den isogravimetrischen Zustand zu erreichen.

Voraussetzung, daß der Druck sich entsprechend dem Prinzip der kommunizierenden Röhren bis in die Kapillaren fortpflanzen kann, ist auch hier wieder, daß die Venen nicht kollabiert sind.

Ebenso muß die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes nach dem Abstellen der Perfusion schnell erfolgen, damit eine durch die einsetzende Reabsorption hervorgerufene Änderung des kolloidosmotischen Druckes vermieden wird.

Wird die Perfusion wieder angestellt, so muß der venöse Ausflußdruck wieder um den Betrag des postkapillären Perfusionsdruckes gesenkt werden, damit erneut ein isogravimetrischer Zustand erreicht wird.

Den postkapillären Widerstand erhalten wir, wenn wir entsprechend dem Ohmschen Gesetz die Differenz der isovolumetrischen venösen Ausflußdrücke bei laufender und bei stillstehender Perfusionspumpe durch die Stromstärke dividieren:

$$R_{\text{ven}} = \frac{P_{\text{ve}} - P_{\text{va}}}{I} \quad (\text{Nedopil, Felix, Remien, 1974})$$

R_{ven} = postkapillärer Widerstand, P_{ve} = venöser Einflußdruck, P_{va} = venöser Ausflußdruck, I = Stromstärke.

Dieser Wert repräsentiert allerdings nicht nur den in den Venulen erzeugten Widerstand, sondern erfaßt auch die Widerstände der kleinen und großen kapazitiven und der ableitenden Venen sowie, da wir nicht direkt den venösen Einflußdruck messen können, auch einen Teil des kapillären Widerstandes. Da aber der mit der Zero-flow-Technik bestimmte mittlere Kapillardruck nahe am venösen Ende der Kapillaren lokalisiert ist und nicht in deren geometrischer Mitte (Remien, 1974), wird mit dieser Methode doch annähernd ausschließlich der postkapilläre Widerstand gemessen. Dazu kommt noch, daß uns die Bestimmung des CFC ein Mittel in die Hand gibt, Änderungen der Anzahl durchströmter Kapillaren und damit eine Zu- oder Abnahme des kapillären Widerstandes zu erkennen.

Von Interesse ist weiterhin, wie sich der von uns gemessene postkapilläre Widerstand auf Venulen, kapazitative und ableitende Venen verteilt. Die Bedeutung dieser Fragestellung ergibt sich vor allem daraus, daß es Pharmaka gibt, welche diese verschiedenen Gefäßabschnitte völlig unterschiedlich beeinflussen. So erhöht Acetylcholin den postkapillären Widerstand, vermindert aber gleichzeitig den Tonus der kapazitiven Venen und beeinflusst in denselben Dosen nicht die großen Venen (Felix, 1984). Daraus ergibt sich, daß allein eine Tonuserhöhung im Bereich der Venulen für die Erhöhung des postkapillären Widerstandes verantwortlich sein kann. In diesem Sinn, nämlich daß kapazitative und ableitende Venen nur geringe Bedeutung für das Zustandekommen des postkapillären Widerstandes haben, spricht auch die Tatsache, daß Dihydroergotamin zwar eine Tonuserhöhung der kapazitiven Venen bewirkt, den postkapillären Widerstand aber nicht verändert (Mellander, 1970; Owen, 1971; Manz, 1975). Wir können also annehmen, daß Veränderungen des postkapillären Widerstandes ziemlich genau und ausschließlich Änderungen im Venulentonus repräsentieren.

5. Angewandte Pharmaka

Ketanserin (Abb. 6):

Mit isotoner NaCl-Lösung wurden 0,1- und 0,01%ige Lösungen hergestellt. Die Lösung mußte mit 0,1 n HCl leicht angesäuert werden auf eine pH-Wert von etwa 4,8.

Die Substanz wurde i.a. infundiert mit einer Stromstärke von 0,2 - 0,5 ml/min, das entspricht 4 - 10% des gesamten Blutflusses durch die Extremität. Intravenös wird Ketanserin wegen der langen Halbwertszeit injiziert. Durch Infusion bzw. Injektion des Lösungsmittels allein konnten keine pharmakologischen Effekte ausgelöst werden.

Serotonin-Kreatininsulfat (Fa. Merck):

0,1- und 0,01%ige Lösungen (0,9% NaCl) wurden sowohl i.a. als auch i.v. infundiert.

Noradrenalinhydrochlorid (Arterenol^R):

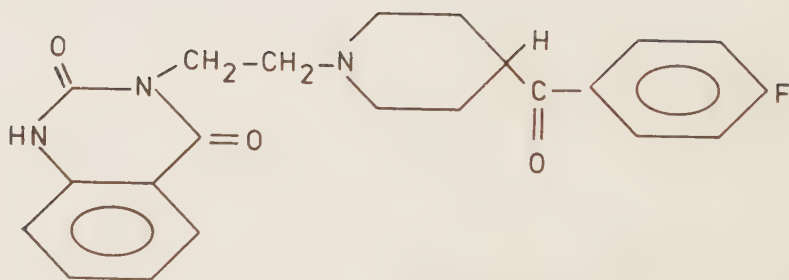
Es wurden 0,001%ige Lösungen angewandt.

6. Statistische Sicherung der Ergebnisse

In den Tabellen sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Die prozentuale Änderung bezieht sich auf den Ausgangswert vor Injektion eines Pharmakons.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der einfache oder gepaarte t-Test nach Student angewandt. Die Wertepaare setzen sich zusammen aus dem Meßwert unter einem Pharmakon und dem vorausgegangenen Kontrollwert (Mittelwert bei mehreren Kontrollen). Beide Werte entstammten demselben Versuchstier.

Signifikanz war gegeben, wenn $p < 0,05$.



Ketanserin

Abb. 6:

Ketanserin, chemische Strukturformel

III. ERGEBNISSE

Im folgenden werden zunächst die lokalen und systemischen Wirkungen von Ketanserin auf die Gefäße von Extremität und Darm sowie auf Atmung, Puls und Blutdruck dargestellt. Diese Ergebnisse sollen Aufschluß darüber geben, ob sich der Wirkungsmechanismus der Substanz einzig auf die Hemmung peripherer S_2 -Rezeptoren zurückführen läßt.

Die lokalen Wirkungen wurden durch i.a. Infusion des Pharmakons in die Extremität bzw. in eine isolierte Darmschlinge ausgelöst. Ziel der Infusion war es, eine deutliche Änderung des Perfusionsdruckes hervorzurufen. Genaue Dosis/Wirkungs-Beziehungen wurden nicht ermittelt. Bedingt durch die lange Infusionsdauer von 8 - 10 min wurden auch bei lokaler Anwendung systemisch wirksame Mengen appliziert. Dennoch ließen sich die lokalen Effekte bei wiederholter Anwendung reproduzieren.

Bei den systemischen Wirkungen kommt es darauf an, zu unterscheiden, durch welche der folgenden Faktoren sie zustande kommen:

- 1) Durch die Summe der lokalen Angriffspunkte direkt an der Gefäßmuskulatur:
Die lokalen Reaktionen werden erst nach einer Verzögerung von 40 - 70 sec registriert, da das Blut den Umweg über die Perfusionspumpe nehmen muß.
- 2) Durch reflektorische Mechanismen, ausgelöst an Baro- und Chemorezeptoren:
Hierdurch ausgelöste Gefäßreaktionen setzen in der perfundierten Extremität ohne Verzögerung ein.
- 3) Durch direkte Beeinflussung zentralnervöser Strukturen.

Um die Frage zu beantworten, ob die Kreislaufwirkungen von Ketanserin tatsächlich allein durch den spezifischen Serotonin-Antagonismus an S_2 -Rezeptoren zu erklären sind, haben wir in zwei weiteren Versuchsreihen die Wechselwirkungen der Substanz mit Serotonin und Noradrenalin geprüft. Dabei ergab sich im wesentlichen, daß Ketanserin nicht nur die Serotonin-Wirkungen antagonisierte, sondern auch die Wirkung von Noradrenalin verminderte. Zudem beeinflusste Serotonin seinerseits die Ketanserin-Wirkungen.

1. Die Kreislaufwirkungen von Ketanserin

In 7 Versuchen wurde Ketanserin als einziges Pharmakon i.a. oder i.v. gegeben. Diesen nicht durch andere Pharmaka beeinflussten Wirkungen werden die Effekte gegenübergestellt, die Ketanserin nach vorausgehender Serotoningabe hervorrief (Serotoninindosis: 100 - 500 $\mu\text{g} / \text{kg}$).

a. Lokale Wirkungen

An Extremität und Darm wurde Ketanserin so lange i.a. infundiert, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hatte und die oben angeführten Parameter bestimmt worden waren.

Extremität

Ketanserin wurde in Dosen von 5 - 47 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ in die A.femor. infundiert.

Perfusionsdruck:

In diesen Dosen verminderte Ketanserin regelmäßig den Perfusionsdruck und damit den Arteriolentonus (s. Tab.1) in den Extremitätengefäßen. Während der ganzen Infusionsdauer blieb der Perfusionsdruck konstant auf dem niedrigeren Wert (s. Abb.7).

Anhand der Differenz der Perfusionsdruckwerte vor und während Ketanserininfusion ließ sich keine klare Dosisabhängigkeit erkennen, da wiederholte Infusionen innerhalb desselben Versuches immer schwächer wirkten. Die Dosisabhängigkeit der Ketanserinwirkung dokumentierte sich deutlich in der Steilheit des Perfusionsdruckabfalles (s. Abb.8).

Das Verhalten des Perfusionsdrucks nach Infusionsende konnte in den meisten Versuchen nicht beurteilt werden, und zwar wegen Bestimmung der anderen Kreislaufparameter. In zwei Fällen zeigte sich aber, daß der Wiederanstieg des Perfusionsdrucks weniger schnell verläuft als der Abfall.

Tabelle 1:

Perfusionsdrucksenkung durch Ketanserin i.a. vor und nach Serotonin (n = 9)

		vor Serotonin		nach Serotonin	
		mm Hg	$\Delta \%$	mm Hg	$\Delta \%$
Kontrolle	$\bar{x}$	118		111,6	
	SE	9		10,7	
Ketanserin	$\bar{x}$	87,6	23,6 ***	80	29 ***
	SE	8,6	2,75	8,3	3,6

*** $p < 0,0005$

vor Serotonin

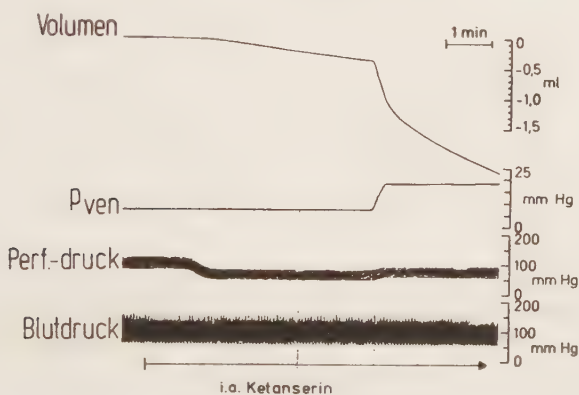
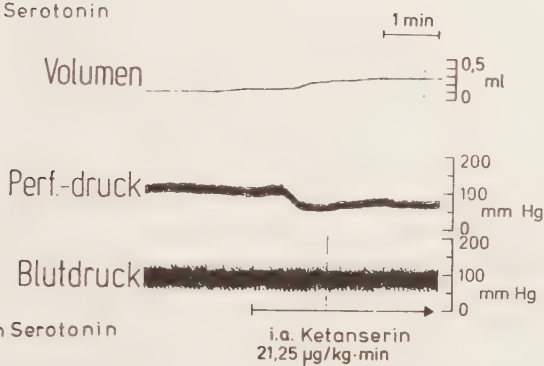


Abb. 7:

Hinterlauf der Katze:

Originalregistrierung einer i.a. Infusion von Ketanserin.

Oben: unbeeinflusst von anderen Pharmaka.

Unten: nach Gabe von Serotonin.

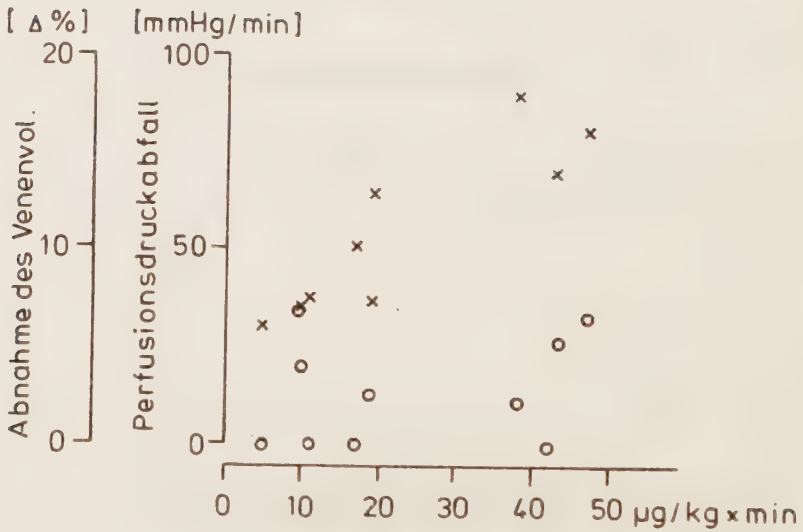


Abb. 8:

Intraarterielle Anwendung von Ketanserlin:

Beziehung zwischen Stromstärke (Abszisse in $\mu\text{g/kg KG} \cdot \text{min}$) und Steilheit des Perfusionsdruckabfalls (Ordinate links in $\text{mm Hg} \cdot \text{min}$) sowie Verminderung des Venenvolumens (Ordinate rechts in $\Delta\%$).

Perfusionsdruckabfall: x ————— x
Venenvolumen: o ————— o

Venenvolumen:

Das Volumen in der Überlaufkammer nahm bei i.a. Ketanserin-Infusion in Dosen, die über $10 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ lagen, bei allen Versuchen zu im Sinn einer Tonisierung der kapazitativen Venen. Kontrollwerte des Venenvolumens: $1,75 \pm 0,45 \text{ ml}$ ($n = 5$; $p < 0,05$).

Die Venentonisierung setzte 5 - 20 sec nach Beginn des Perfusionsdruckabfalls ein und war nach 30 - 60 sec abgeschlossen (Abb. 7). Die Verminderung des Venenvolumens betrug maximal 7% des Auslaufvolumens, im Mittel machte die Venentonisierung $4,1 \pm 0,8\%$ des Venenvolumens aus. Der Effekt war nicht eindeutig dosisabhängig (s. Abb. 8).

Durch die Bestimmung der Auslaufvolumina vor und während Ketanserin-Infusion konnte diese Venentonisierung nicht bestätigt werden.

Da im ganzen Versuchsablauf die Auslaufvolumina unabhängig davon, ob Ketanserin verabreicht wurde, meistens immer mehr zunahmen, kann jedenfalls eine lang anhaltende Venenkonstriktion durch Ketanserin ausgeschlossen werden.

CFC:

In 5 Versuchen lagen Meßwerte für den CFC vor, die den oben dargelegten Kriterien entsprachen (s. Methodik). In allen diesen Fällen vergrößerte Ketanserin i.a. gegeben deutlich den CFC, im Mittel um $63 \pm 5\%$ (s. Abb. 9). Vorher wurden jeweils mindestens 2 Kontrollwerte bestimmt (Mittelwert der Kontrollen = 100%, $SE = 3,7$). Der Mittelwert der Kontrollen lag bei $0,0049 \text{ ml} / \text{min} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$ ($SE = 0,0005$), während Ketanserin-Infusion stieg der CFC auf $0,0079 \text{ ml} / \text{min} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$ ($SE = 0,0006$; $n = 5$).

Postkapillärer Widerstand und transkapillärer Flüssigkeitsaustausch:

In 4 Versuchen wurde während 7 Infusionen der mittlere Kapillardruck bestimmt und daraus der postkapilläre Widerstand berechnet. Ketanserin beeinflusste den mittleren Kapillardruck nur sehr geringfügig. Er wurde unter Ketanserin-Infusion um maximal 1,5 mm Hg größer oder kleiner. Doch differierten auch schon die Kontrollwerte um bis zu 1 mm Hg voneinander. Die insgesamt beobachtete leichte Verminderung des postkapillären Widerstandes ist nicht signifikant:

Kontrollwerte:

$1,40 \pm 0,4$ mm Hg $\cdot$ min / ml.

Postkapillärer Widerstand unter Ketanserin:

$1,34 \pm 0,4$ mm Hg $\cdot$ min / ml (n = 7; p = 0,64)

Dementsprechend hatte Ketanserin i.a. auch keinen Einfluß auf den transkapillären Flüssigkeitsaustausch. Nach der kurzen Phase der Venentonisierung war schnell wieder der isogravimetrische Zustand erreicht (s. Abb.7 oben).

Abbildung 9 faßt die lokalen Wirkungen von Ketanserin in der Extremität zusammen.

LOKALE ANWENDUNG VON KETANSERIN

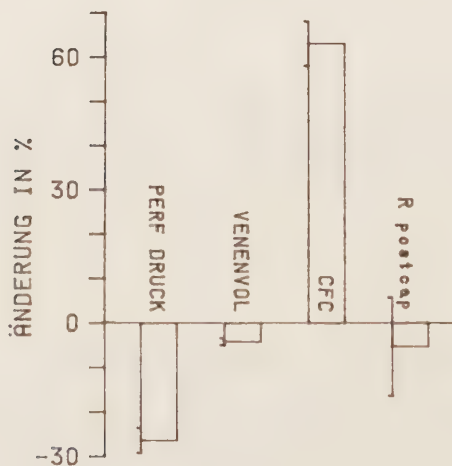


Abb. 9:

Lokale Wirkungen von Ketanserin.

Darm

Ketanserin wurde in 3 Versuchen in Dosen von 2 - 32 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ in die zuführende Arterie einer Ileumschlinge infundiert. Da eine exakte Bestimmung von CFC und mittlerem Kapillardruck hier nicht möglich war, ging es im wesentlichen darum, zu zeigen, ob Ketanserin die Arteriolen und kapazitativen Venen des Darmes im gleichen Sinn beeinflusst wie die in der Extremität. Zusätzlich wurde am Darm das Verhalten des intraluminalen Druckes registriert.

Perfusionsdruck:

In den 3 Versuchen senkte Ketanserin i.a. gegeben den Perfusionsdruck von 89 ± 5 auf 62 ± 11 mm Hg ($p = 0,05$), das heißt, auch am Darm verminderte es den Arteriolentonus.

Venenvolumen:

In einem Fall nahm das Volumen in der Überlaufkammer im Sinne einer Venen-tonisierung zu, in den anderen Versuchen konnte keine Änderung des Venenvolumens beobachtet werden.

Intraluminaler Druck:

Ketanserin in i.a. Gabe änderte weder die Amplitude noch die Frequenz der Kontraktionen der Darmmuskulatur.

b. Systemische Wirkungen

Ketanserin wurde in Dosen von 50 - 2000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ KG i.v. appliziert. Jede Injektion dauerte ungefähr 60 sec.

Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck:

Die Atemtätigkeit blieb nach i.v. Gabe von Ketanserin weitgehend unbeeinflusst. Nur in sehr hohen Dosen von über 1000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ führte Ketanserin zu einer Hyperpnoe, die Atemfrequenz nahm von etwa 12 auf 14 Atemzüge pro Minute zu.

Die Herzfrequenz änderte sich in 2 von 6 Versuchen trotz gleichzeitigen Blutdruckabfalls nicht. Dagegen nahm sie in den 4 weiteren Versuchen leicht ab, und zwar von $190 \pm 8,5$ auf 173 ± 7 / min. Der Frequenzabfall verlief dem Blutdruckabfall parallel. Auch bis zu 10 min nach Beendigung der i.v. Infusion des Pharmakons war die Pulsfrequenz noch nicht wieder angestiegen.

Den Blutdruck senkte Ketanserin in den oben genannten Dosen regelmäßig. Tabelle 2 zeigt aus 7 Versuchen die Mittelwerte je einer Injektion, und zwar zwischen 100 und 500 μg / kg KG.

Tabelle 2:

Blutdrucksenkung durch Ketanserin i.v. vor und nach Serotonin (n = 7)

		vor Serotonin		nach Serotonin	
		mm Hg	%	mm Hg	%
Kontrolle	$\bar{x}$	69		80	
	SE	4		5	
Ketanserin	$\bar{x}$	48	31,7 ***	62	26 ***
	SE	4	4,9	7	2,6

*** $p < 0,005$

Die Phase des Blutdruckabfalls dauerte 2 - 4 min. Danach erholte sich der Blutdruck nach kleineren Dosen bis 100 μg / kg wieder, so daß nach 15 - 20 min wieder der Ausgangswert erreicht war. Bei höherer Dosierung über 400 μg / kg hielt die blutdrucksenkende Wirkung während des ganzen weiteren Versuchsverlaufs unverändert an (s. Abb.10).

Die Blutdruckamplitude blieb meistens konstant, nur in einem Versuch fiel der systolische Wert stärker als der diastolische.

In den meisten Versuchen wurde mit einer Anfangsdosis von 100 μg Ketanserin i.v. / kg begonnen. Möglicherweise hätte sich im Bereich niedrigerer Dosierungen eine klare Dosisabhängigkeit der Wirkungen nachweisen lassen. So aber nahm die Wirkung von weiter steigenden Dosen nicht mehr zu, abgesehen von toxischen Mengen von über 1000 μg / kg (s. Tab.3). Dies könnte bedeuten, daß Ketanserin den Blutdruck nur bis zu einem bestimmten Grenzwert senken kann. Dem steht aber die Beobachtung entgegen, daß in einem Versuch nach einer Anfangsdosis von 500 μg / kg i.v. der

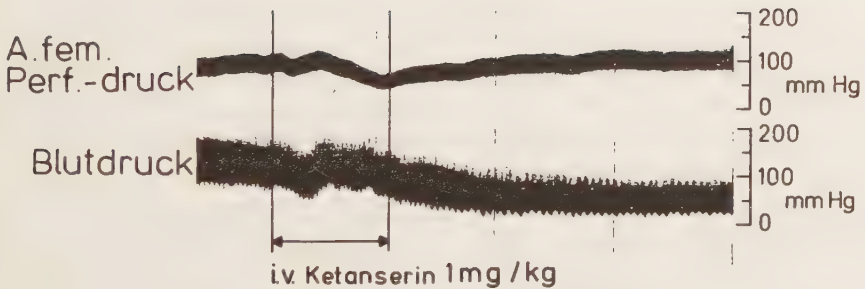


Abb.10:

Originalregistrierung:

Wirkung einer i.v. Injektion von Ketanserin.

Tabelle 3:

Blutdruckwerte in mm Hg vor und nach Ketanserin i.v.
in Abhängigkeit von der Dosis.

Ketanserin $\mu\text{g/kg}$ i.v.		100	225	450	1000	2000
n		3	4	4	3	2
Kontrolle	$\bar{x}$	78	76	76	59	47,5
	SE	6	9,7	8,6	10	15,5
Ketanserin	$\bar{x}$	57	63,5	59	47,7	40
	SE	7	10	12	8,7	15

Druck von 60 auf 30 mm Hg fiel und dieser niedrige Druck lange anhielt. Dagegen senkte die gleiche Dosis den Blutdruck in drei anderen Versuchen, in denen zuvor schon Ketanserlin gegeben worden war, im Mittel nur von 80 auf 70 mm Hg.

Perfusionsdruck:

Ebenso wie den Blutdruck verminderte Ketanserlin i.v. auch den präkapillären Perfusionsdruck und damit den Arterioltentonus der Extremität (s. Abb. 10). Der Perfusionsdruckabfall begann 40 bis 60 sec nach dem Blutdruckabfall und erreichte nach weiteren 60 sec einen Minimalwert, der im Mittel 80,5 % (SE = 2,1; n = 7) des Ausgangswertes betrug. Danach stieg er im Gegensatz zum Blutdruck wieder an und war nach einer weiteren Minute bei 91 % (SE = 2,0) des Ausgangswertes angelangt. Bei Dosen bis 100 µg/kg war zu diesem Zeitpunkt der Ausgangswert vollständig wieder erreicht.

Am Darm blieb der Perfusionsdruck nach Ketanserlin i.v. bei gleichzeitiger Blutdrucksenkung in zwei Versuchen konstant, zweimal fiel er um 10 bzw. 20%. Wenn ein Perfusionsdruckabfall auftrat, erfolgte er etwa 60 sec nach der Blutdrucksenkung.

Venenvolumen:

In vier von sechs Versuchen tonisierte Ketanserlin auch bei i.v. Gabe die kapazitiven Venen der Extremität in geringem Maß. Zum Teil setzte diese Venentonisierung bereits wenige Sekunden nach dem Beginn der Blutdrucksenkung ein, also vor Ablauf der Fließzeit des Pharmakons, d.h. der Zeit, innerhalb welcher das Pharmakon durch die Pumpe in die perfundierte Extremität gelangte. In anderen Fällen, auch im Lauf desselben Versuches, begann der Volumenanstieg im Überlaufgefäß erst nach dem Perfusionsdruckabfall. Beide Reaktionen traten jeweils gleich häufig auf.

Nur in einem Einzelfall beobachteten wir einen ersten geringen Anstieg des Volumens in der Überlaufkammer 5 sec nach dem Beginn der Blutdrucksenkung, einen zweiten wenige Sekunden nach dem Beginn des Perfusionsdruckabfalls.

Der Tonus der kapazitiven Venen des Darmes wurde durch i.v. Ketanserlininjektionen nicht beeinflusst.

Tabelle 4:

Vergrößerung des CFC durch Ketanserin i. v. (n = 4)

	ml / mm Hg x min x 100 g Gewebe		Δ %
Kontrolle	$\bar{x}$	0,0048	
	SE	0,0006	
Ketanserin	$\bar{x}$	0,0076	68 ^{***}
	SE	0,0006	18

^{***} p < 0,01

CFC

Auch bei i.v. Gabe erhöhte Ketanserin regelmäßig den CFC, der in vier Versuchen bestimmt wurde (s. Tab. 4). Innerhalb jedes Versuches wurden mindestens zwei Kontrollen durchgeführt, die sehr gut reproduzierbar waren (Mittelwert = 100 %; SE = 2).

Postkapillärer Widerstand und transkapillärer Flüssigkeitsaustausch:

Ketanserin änderte den postkapillären Widerstand in vier Versuchen nicht signifikant. Auch bei i.v. Gabe betrug die maximale Änderung des mittleren Kapillardrucks gegenüber dem Kontrollwert 1,5 mm Hg, wobei Abweichungen sowohl nach oben als auch nach unten vorkamen.

Kontrollwerte: $0,87 \pm 0,17$ mm Hg x min / ml.

Werte für den postkapillären Widerstand nach Ketanserin i.v.:

$0,83 \pm 0,14$ mm Hg x min / ml.

In zwei Versuchen, in denen eine deutliche Venentonisierung auftrat, begann das Volumen in der Überlaufkammer im Anschluß an diese langsam wieder abzunehmen. Diese Reaktion wurde aber wegen der CFC-Bestimmung nicht weiterverfolgt. In den anderen Versuchen, in denen die Venentonisierung geringer war oder fehlte, zeigte sich weder eine Filtration noch eine Reabsorption.

Abbildung 11 zeigt die prozentuale Änderung der verschiedenen Kreislaufparameter durch Ketanserin i.v.

SYSTEMISCHE ANWENDUNG VON KETANSERIN

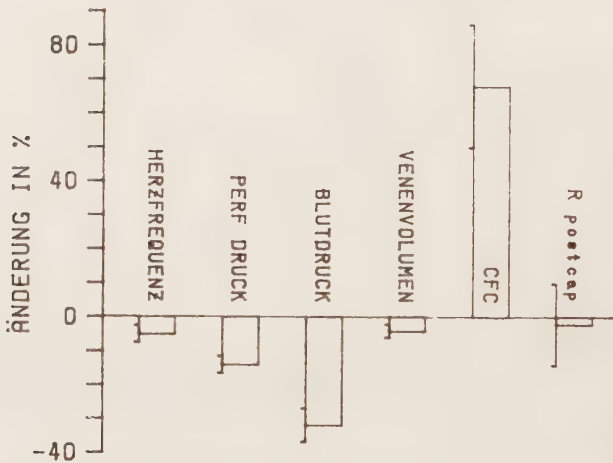


Abbildung 11:
Systemische Anwendung von Ketanserin.

2. Wechselwirkungen zwischen Ketanserin und Serotonin

Um Aussagen über die Eigenschaften von Ketanserin als 5_2 -Rezeptoren-Blocker machen zu können, haben wir die lokalen und systemischen Serotonin-Wirkungen vor und nach Ketanserin verglichen. Nur in wenigen Einzelfällen wurden Ketanserin und Serotonin gleichzeitig i.a. infundiert, wodurch nachgewiesen werden sollte, ob überhaupt eine gegenseitige Beeinflussung stattfand. Sonst aber wurde Ketanserin immer systemisch verabreicht. Wegen ihrer langen Halbwertszeit war die Substanz bis zur nachfolgenden Serotonininfusion sicher noch in wirksamen Mengen im Kreislauf vorhanden.

Wieder wurden die lokalen Wirkungen an Extremität und Darm geprüft. Auf die Beschreibung der Serotonin-Wirkungen wird wegen ihrer Komplexität im folgenden besonderer Wert gelegt.

2.1 Die Serotonin-Wirkung und der Einfluß von Ketanserlin auf diese

a. Lokale Wirkungen

Extremität

Serotonin wurde in Dosen von 2 - 10 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ in die A. femor. infundiert. Die Ketanserlin-Dosen reichten von 50 bis 1000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v.

Präkapillärer Perfusionsdruck:

Serotonin wirkte bei verschiedenen Tieren qualitativ unterschiedlich auf den Perfusionsdruck bzw. den Arteriolen-tonus. Innerhalb desselben Versuches zeigte sich aber immer die gleiche Reaktion.

In drei Versuchen verminderte Serotonin den Perfusionsdruck von 116 ± 12 auf 98 ± 14 mmHg. Dieser Perfusionsdruckabfall wurde durch vorausgegangene Ketanserlin-Gaben nicht beeinflusst.

Dagegen erhöhte Serotonin in acht Versuchen regelmäßig den Perfusionsdruck und damit den präkapillären Widerstand. Dieser Perfusionsdruckanstieg wurde durch Ketanserlin in Dosen ab 100 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v. deutlich vermindert (s. Tab. 5; $p < 0,005$). In einem Teil dieser Versuche führte Serotonin nach Ketanserlin sogar zu einem Perfusionsdruckabfall (Abb. 12).

Weiterhin fiel in einigen Versuchen auf, daß Serotonin sich selbst hemmt: Wenn wiederholte Infusionen in kurzen Zeitabständen folgten, wirkte die gleiche Serotonin-Dosis schwächer (Abb. 13).

In drei Versuchen erhöhte Serotonin zu Beginn den Perfusionsdruck von 71 ± 17 auf 124 ± 19 mmHg, bei wiederholter Anwendung aber nur noch von 88 ± 10 auf 96 ± 13 mmHg. Wenn aber zwischen den Injektionen länger als 15 min gewartet wurde, erreichte Serotonin wieder die ursprüngliche Wirkungsstärke.

Venenvolumen:

In acht von elf Versuchen tonisierte Serotonin leicht die Venen (s. Abb. 12 und 13 und Tab. 6). Die Venentonisierung zeigte sich zum einen daran, daß

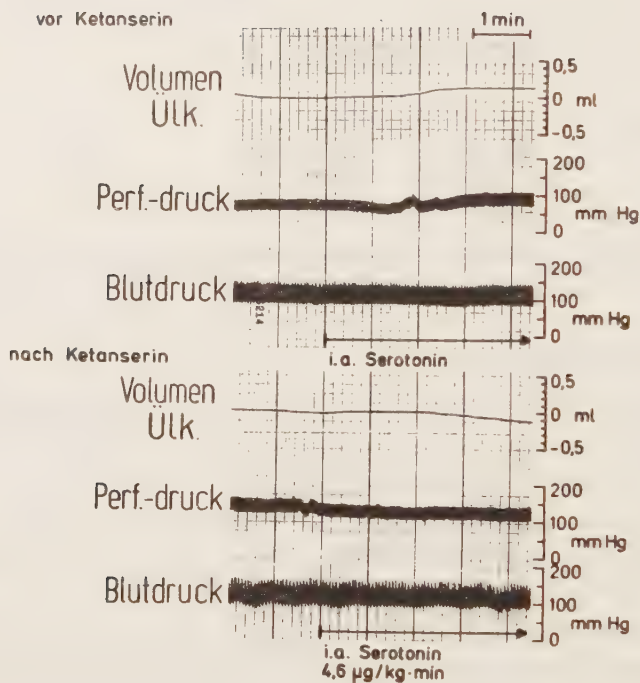


Abb. 12:

Originalregistrierung:

Wirkung von Serotonin i.a. vor (oben) und nach (unten) Ketanserin.

das Volumen in der Überlaufkammer schnell zunahm, zum anderen bestätigte auch die Bestimmung der Auslaufvolumina die Verminderung des Venenvolumens.

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß Ketanserin schon in Dosen ab $50 \mu\text{g/kg i.v.}$ die venentonisierende Wirkung von Serotonin vollständig hemmt ($p < 0,005$).

In weiteren drei Versuchen nahm das Blutvolumen in der Überlaufkammer während Serotonin-Infusion kurzzeitig ab, das heißt, das Venenvolumen nahm infolge Dilatation zu. Diese Venendilatation wurde durch Ketanserin nicht beeinflusst.

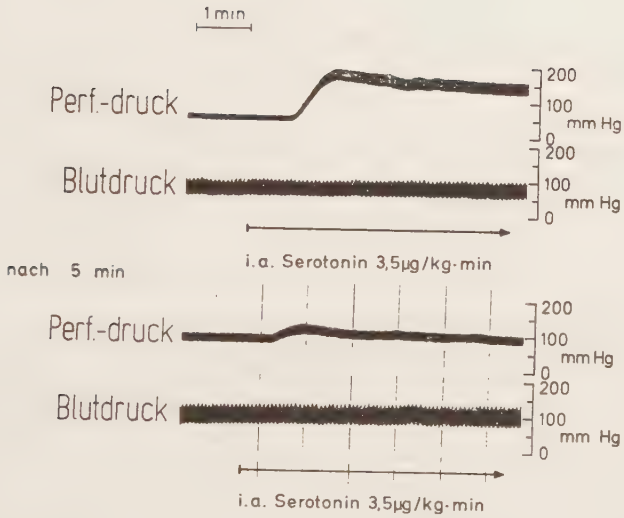


Abb. 13:

Originalregistrierung:

Wirkungsverlust von Serotonin i.a. bei schnell aufeinanderfolgenden Infusionen.

Tabelle 5:

Wirkungen von Serotonin i.a. 2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ auf den präkapillären Perfusionsdruck in der Extremität vor und nach Ketanserin ($n = 8$)

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	
		mm Hg	$\Delta\%$	mm Hg	$\Delta\%$
Kontrollen	$\bar{x}$	87		90	
	SE	11,8		16	
Serotonin	$\bar{x}$	137	69 ^{***}	92	2
	SE	16,8	27	18	8

*** $p < 0,005$

Tabelle 6:

Verminderung des Venenvolumens durch Serotonin i.a.
vor und nach Ketanserin i.v. ($n = 8$)

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	
		ml	$\Delta\%$	ml	$\Delta\%$
Kontrollen	$\bar{x}$	1,95		2,0	
	SE	0,29		0,3	
Serotonin	$\bar{x}$	1,83	7,6 ^{***}	2,0	0
	SE	0,29	1,6	0,3	0

*** $p < 0,005$

CFC:

Bei fünf Tieren wurde das Verhalten des CFC während i.a. Serotonin-Infusion bestimmt: Der mittlere Kontrollwert war 0,0055 ml / min $\cdot$ mm Hg $\cdot$ 100 g Gewebe (SE = 0,0007).

Serotonin änderte diesen Wert nicht. Der Mittelwert während Serotonin-Infusion betrug: 0,0057 ml / min $\cdot$ mm Hg $\cdot$ 100 g Gewebe (SE = 0,0009).

Postkapillärer Widerstand und transkapillärer Flüssigkeitsaustausch:

Es ließ sich keine einheitliche Wirkung von Serotonin auf den postkapillären Widerstand erkennen:

In fünf Versuchen verminderte Serotonin i.a. den postkapillären Widerstand von $0,9 \pm 0,15$ auf $0,71 \pm 0,13$ mm Hg · min / ml. In drei Versuchen blieb der postkapilläre Widerstand konstant auf einem Mittelwert von $1,07$ mm Hg · min / ml, in zwei weiteren Fällen stieg er unter Serotonin-Infusion von $0,78 \pm 0,1$ auf $0,9 \pm 0,12$ mm Hg · min / ml.

Der mit der Zeroflow-Technik gemessene mittlere Kapillardruck war unter Serotonin praktisch unverändert, die Meßwerte lagen innerhalb der Streuung der Kontrollen.

Der transkapilläre Flüssigkeitsaustausch blieb in allen diesen Versuchen unbeeinflusst.

Dagegen führte Serotonin nach vorheriger Ketanserin-Gabe in der Hälfte der Versuche zu einer Filtration von $0,03 - 0,05$ ml / min · 100 g Gewebe (s. Abb. 12). Werte über das Verhalten des postkapillären Widerstandes liegen nicht vor.

Darm

Die Wirkungen von Serotonin i.a. $4,3 - 6,6$ g / kg KG · min vor und nach Ketanserin wurden verglichen.

Perfusionsdruck:

In drei Versuchen erhöhte Serotonin deutlich den präkapillären Perfusionsdruck von 83 ± 19 auf 148 ± 16 mm Hg. Ketanserin hemmte diese Arteriolentonisierung vollständig ($p < 0,05$) und kehrte die Serotoninwirkung sogar um. Nach vorheriger Ketanserin-Gabe dilatierte Serotonin regelmäßig die präkapillären Widerstandsgefäße: Der Perfusionsdruck wurde von 82 ± 5 auf 48 ± 10 mm Hg gesenkt.

Venentonus:

Exakte Messungen waren nicht möglich, weil Serotonin den Darm zu starken peristaltischen Kontraktionen anregte. Dadurch wurde die Wirkung des Serotonins auf den Tonus der kapazitativen Venen überlagert.

Intraluminaler Druck:

Serotonin führte zu einem bis zu 60 sec dauernden Anstieg des Druckes im Darmvolumen auf über 200 mm Hg. Ketanserin hemmte die Kontraktionen der Darmmuskulatur nicht.

b. Systemische Wirkungen

In insgesamt acht Versuchen wurden die Wirkungen von Serotonin i.v. vor und nach Ketanserlin i.v. (50 - 1000 μg / kg) gemessen. Wegen der kurzen Halbwertszeit wurde Serotonin auch i.v. stets infundiert, und zwar in Dosen von 15 - 53 μg / kg $\cdot$ min. Die Infusionsdauer betrug ungefähr 6 - 8 min.

Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck:

Atmung

In der Mehrzahl der Versuche blieb die Atmung unbeeinflusst oder war während 10 - 20 sec gering verlangsamt. In zwei Versuchen, in denen Serotonin i.v. den Blutdruck sehr stark senkte, folgte eine Apnoe, die bis zu 30 sec dauerte.

Ketanserlin veränderte die Wirkung von Serotonin auf die Atmung nicht.

Herzfrequenz:

Serotonin löste in acht Versuchen fünfmal einen deutlichen Abfall, einmal einen leichten Anstieg und zweimal keine Änderung der Herzfrequenz aus. In der Mehrzahl der Versuche verliefen Herzfrequenz und Blutdruckkurve parallel, in drei Fällen aber blieb die Herzfrequenz konstant oder stieg bei leicht fallendem Blutdruck.

Ketanserlin hemmte nicht die Wirkung von Serotonin auf die Herzfrequenz.

Blutdruck:

Serotonin senkte regelmäßig den Blutdruck, entweder vorübergehend oder anhaltend bis weit über das Infusionsende hinaus (s. Abb. 14 und Tab. 7). Die Reaktion verlief mehrphasisch, wobei die verschiedenen Phasen von Tier zu Tier unterschiedlich ausgeprägt waren:

- 1) In vier von acht Versuchen führte Serotonin zunächst zu einem Blutdruckanstieg. Der Anstieg dauerte bis zu 10 sec und betrug maximal 15% des Ausgangswertes.
- 2) Die Phase des Blutdruckabfalles dauerte in manchen Versuchen nur einige Sekunden, in anderen mehrere Minuten. In zwei Versuchen fiel nur der diastolische Druck.
- 3) Es schloß sich ein langsamer Blutdruckanstieg an, wobei der Ausgangswert im Beobachtungszeitraum von 10 - 15 min meistens nicht mehr erreicht wurde. In zwei Versuchen folgten rhythmische Schwankungen des Blutdruckes mit einer Wellenlänge von etwa 90 sec.

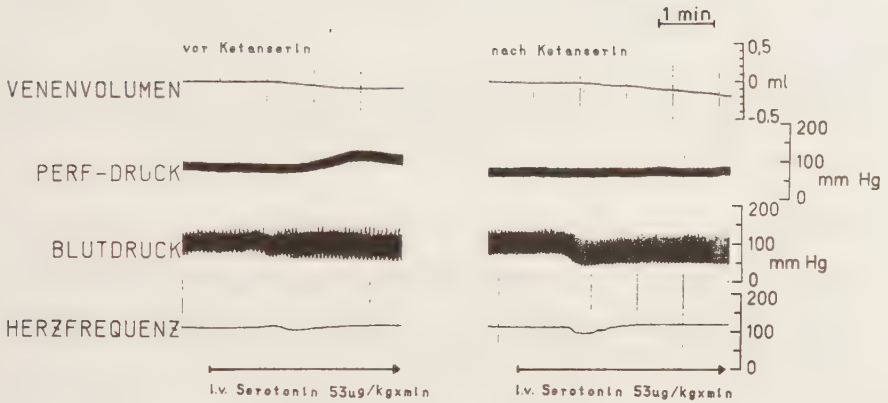


Abb. 14:

Originalregistrierung:

Wirkung einer i.v. Infusion von Serotonin.

Links: vor Ketanserin. - Rechts: nach Ketanserin i.v.

Tabelle 7:

Die Blutdrucksenkung von Serotonin i.v. 20 - 53 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$
vor und nach Ketanserin i.v. 100 - 1000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ (n = 8)

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	
		mm Hg	$\Delta \%$	mm Hg	$\Delta \%$
Kontrolle	$\bar{x}$	78		78	
	SE	5,8		8	
Serotonin	$\bar{x}$	60	32 ***	52	40 ***
	SE	8,7	12	7,5	9

*** $p < 0,005$

Nach Ketanserin war die Serotonin-Wirkung z.T. unverändert, z.T. leicht vermindert, in einigen Versuchen aber ausgeprägter als vorher (s. Abb.14). Insgesamt hemmte Ketanserin den durch Serotonin ausgelösten Blutdruckabfall nicht (s. Tab.7).

In einem Versuch erhöhte Serotonin in der Dosis von $15 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ den Blutdruck, während es in der Dosis von $40 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ den Blutdruck deutlich senkte. Ketanserin hemmte hier den Blutdruckanstieg, nicht aber den Abfall.

Perfusionsdruck:

Im allgemeinen ließen sich im Verlauf des Perfusionsdruckes zwei Phasen erkennen:

- 1) Ein leichter Perfusionsdruckabfall, der wenige Sekunden nach dem Blutdruckabfall einsetzte und maximal 10% des Ausgangswertes ausmachte.
- 2) Nach etwa 50 sec stieg der Perfusionsdruck wieder an bis auf 30% über dem Ausgangswert.

Diese beiden Reaktionen sind aber sehr unterschiedlich stark ausgeprägt.

In zwei Versuchen trat nur ein Perfusionsdruckabfall, etwa 60 sec nach Blutdruckabfall, auf. Der Anstieg des Perfusionsdruckes wurde durch Ketanserin ab $200 \mu\text{g} / \text{kg}$ vollständig gehemmt (s. Abb.14).

Venenvolumen:

In sechs Versuchen änderte Serotonin i.v. das Venenvolumen nicht, in zwei weiteren trat 20 - 40 sec nach Beginn der Blutdrucksenkung eine geringe Venendilatation auf.

Diese Dilatation war auch nach vorheriger Ketanserin-Injektion noch vorhanden.

CFC:

Serotonin beeinflusste in sechs Tieren praktisch nicht den CFC:

Mittlerer Kontrollwert: $0,0052 \text{ ml} / \text{min} \cdot \text{mm Hg} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$ ($\text{SE} = 0,0005$).

Wert unter Serotonin-Infusion: $0,0055 \text{ ml} / \text{min} \cdot \text{mm Hg} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$ ($\text{SE} = 0,0006$).

Postkapillärer Widerstand und transkapillärer Flüssigkeitsaustausch:

Die in vier Versuchen während Serotonin-Infusion gemessenen Werte für den postkapillären Widerstand von $0,99 \text{ mm Hg} \cdot \text{min} / \text{ml}$ ($\text{SE} = 0,03$) unterschieden sich nicht von den vorher bestimmten Kontrollwerten:

1,0 mm Hg · ml / min (SE = 0,03).

Auch der transkapilläre Flüssigkeitsaustausch wurde nicht beeinflusst.

Dies ändert sich auch nicht nach vorheriger Ketanserin-Gabe. Nur in einem Versuch sahen wir eine deutliche Filtration während i.v. Serotonin-Infusion, wenn zuvor Ketanserin gegeben worden war (a. Abb. 14). Diese Filtration setzte etwa 10 sec nach dem Beginn des Blutdruckabfalls ein.

2.2 *Der Einfluß von Serotonin auf die Ketanserin-Wirkung*

Da Serotonin über mehrere Minuten in systemisch wirksamen Mengen infundiert wurde, gelangten relativ große Dosen in den Kreislauf (100 - 400 µg / kg). Trotz der kurzen Halbwertszeit war die Substanz bis zur nachfolgenden Ketanserin-Applikation noch nicht vollständig abgebaut. Aus diesem Grunde war auch eine Beeinflussung der Wirkungen des Ketanserins durch Serotonin möglich.

a. Lokale Wirkungen

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß Serotonin die Wirkung von Ketanserin auf die Arteriolen nicht veränderte.

Venöse Gefäße:

Ketanserin hatte bei alleiniger Anwendung eindeutig die Venen in geringem Ausmaß tonisiert. Wenn bereits Serotonin gegeben worden war, tonisierte Ketanserin die kapazitativen Venen nicht mehr (Abb. 7).

Die in Abbildung 7 zu beobachtende Volumenabnahme in der Überlaufkammer entspricht nach den oben dargelegten Kriterien einer Filtration von Flüssigkeit aus dem Gefäßlumen in den Extrazellulärraum (s. transkapillärer Flüssigkeitsaustausch). Überhaupt führte Ketanserin, wenn schon Serotonin im Kreislauf zirkulierte, regelmäßig zu einer Filtration von Flüssigkeit in das Gewebe, die wenige Sekunden nach dem Beginn des Perfusionsdruckabfalles einsetzte. Diese Wirkung trat nicht auf, wenn Ketanserin unbeeinflusst von anderen Pharmaka appliziert worden war.

b. Systemische Wirkungen

Herzfrequenz, Blutdruck und Perfusionsdruck:

Die Wirkung von Ketanserin auf diese Parameter wurde durch Serotonin nicht beeinflusst.

Venentonus:

Serotonin hemmte auch die Venentonisierung, die durch i.v. Ketanserin-Gabe ausgelöst wurde. Auch jetzt trat eine lang anhaltende Nettofiltration ein mit einer Rate von 0,02 - 0,04 ml / min • 100 g Gewebe. Die Filtration begann 90 - 120 sec nach dem Auftreten der Blutdrucksenkung.

3. Die α -adrenolytische Wirkung von Ketanserin

Anhand der Hemmung der Wirkungen von Noradrenalin auf die präkapillären Widerstandsgefäße und die kapazitativen Venen der Extremität sowie auf Herzfrequenz und Blutdruck konnte nachgewiesen werden, daß Ketanserin auch α -Rezeptoren blockiert. Die Infusionsstärken für Noradrenalin waren i.a. 0,14 - 0,6 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ und i.v. 0,8 - 1,6 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$. Ketanserin wurde in Dosen von 60 - 3000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v. verabreicht.

Herzfrequenz und Blutdruck:

Herzfrequenz:

Sowohl vor als auch nach Ketanserin-Gabe blieb die Herzfrequenz während i.v. Noradrenalin-Infusion nahezu unverändert.

Blutdruck:

Nur in einem von vier Versuchen hemmte Ketanserin in Dosen $> 700 \mu\text{g} / \text{kg}$ dosisabhängig die Wirkung einer mittleren Noradrenalin-Dosis auf den Blutdruck. In den anderen Versuchen wurde der durch Noradrenalin i.v. hervorgerufene Blutdruckanstieg durch Ketanserin nicht beeinflusst.

Insgesamt war keine signifikante Hemmung der Blutdruckwirkung von Noradrenalin durch Ketanserin in Dosen bis 3000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ i.v. zu erkennen (s. Tab. 8).

Tabelle 8:

Vergleich der blutdrucksteigernden Wirkung von Noradrenalin i.v. 0,8 - 1,6 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ vor und nach Ketanserin i.v. 600 - 3000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ (n = 6)

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	
		mm Hg	$\Delta \%$	mm Hg	$\Delta \%$
Kontrolle	$\bar{x}$	64		62	
	SE	14		5	
Noradrenalin	$\bar{x}$	112	81,5 ***	91	52 ***
	SE	12	36	5,5	10

*** $p < 0,005$

Perfusionsdruck:

Auch der durch i.v. gegebenes Noradrenalin hervorgerufene Anstieg des Perfusionsdruckes ließ sich nur in einem der vier Versuche durch Ketanserin vermindern.

Der nach i.a. Noradrenalin-Infusion beobachtete Perfusionsanstieg wurde in zwei von sechs Versuchen durch Ketanserin in Dosen ab 1000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ gehemmt. In den restlichen vier Versuchen beeinflusste Ketanserin in Dosen bis 3000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ die Zunahme des Perfusionsdruckes nicht, obwohl Noradrenalin in diesen Versuchen teilweise niedriger dosiert wurde als in den beiden ersten.

Weder der durch i.a. noch der durch i.v. infundiertes Noradrenalin ausgelöste Anstieg des Perfusionsdruckes ließ sich durch Ketanserin signifikant hemmen (Tab. 9).

Tabelle 9:

Perfusionsdruckanstieg durch i.a. und i.v. Noradrenalininfusion vor und nach Ketanserin. In der rechten Spalte die Wahrscheinlichkeit einer Hemmung der Noradrenalin-Wirkung durch Ketanserin (p).

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	p
		$\Delta \%$		$\Delta \%$	
Noradrenalin i.v.	$\bar{x}$	29		32	0,76
	SE	8		5,3	
Noradrenalin i.a.	$\bar{x}$	84		73	0,59
	SE	18		11	

Venenvolumen:

Noradrenalin i.a. bewirkte in den Kontrollen regelmäßig einen einer Venen-tonisierung entsprechenden Anstieg des Volumens in der Überlaufkammer, der $25 \pm 2,7\%$ des Auslaufvolumens betrug. Nach Ketanserin in Dosen ab $500 \mu\text{g} / \text{kg}$ war die durch Noradrenalin ausgelöste Venen-tonisierung regelmäßig geringer, nämlich nur noch $13,4 \pm 2,4\%$ (Abb. 15).

Wahrscheinlichkeit für Hemmung der Noradrenalin-Wirkung: $p = 0,02$.

Auch die in vier Versuchen bei i.v. Infusion von Noradrenalin regelmäßig auf-getretene Tonsuerhöhung der kapazitativen Venen ließ sich dosisabhängig durch Ketanserin hemmen. Eine vollständige Blockade zeigte sich ab Ketanserin-Dosen, die über $1000 \mu\text{g} / \text{kg}$ lagen (s. Abb. 16 und Tab. 10).

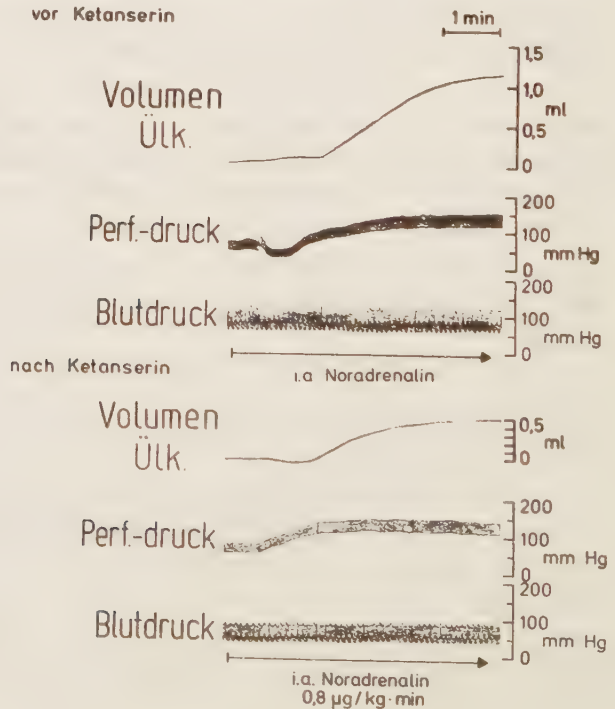


Abb. 15:
Originalregistrierung:
Vergleich der
Wirkungen von
Noradrenalin i.a.
vor (oben) und
nach (unten)
Ketanserin

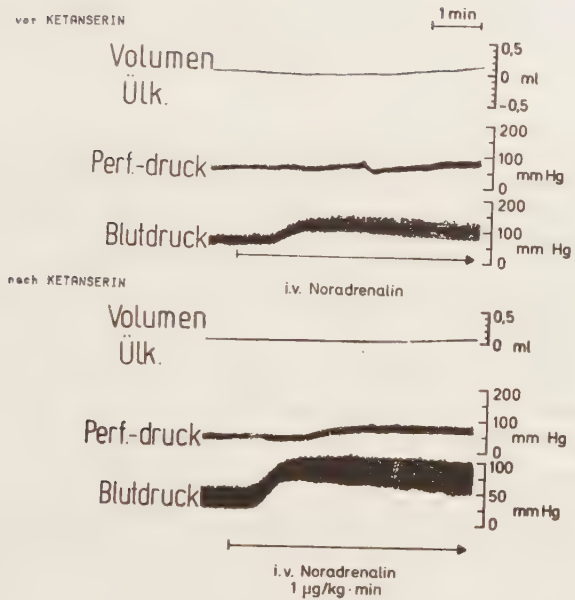


Abb. 16:
Original-
registrierung:
Noradrenalin i.v.
vor (oben) und
nach (unten)
Ketanserin

Tabelle 10:

Verminderung des Venenvolumens durch Noradrenalin i.v. vor und nach Ketanserin
500 - 3000 µg / kg i.v., bestimmt anhand „Ü“ (Überlaufkammer) (n = 4)

		vor Ketanserin		nach Ketanserin	
		ml	Δ %	ml	Δ %
Kontrolle	$\bar{x}$	2,26		2,21	
	SE	0,28		0,18	
Noradr. i.v.	$\bar{x}$	2,02	10,7 ***	2,21	0
	SE	0,25	2,8	0,18	0

** p < 0,01

IV. DISKUSSION

In den vorliegenden Versuchen wurden die lokalen und systemischen Wirkungen des Serotonin-Antagonisten Ketanserin auf den Kreislauf der Katze in vivo untersucht. Bei der Beurteilung dieser Wirkungen ist die Klärung folgender Fragen von besonderer Bedeutung:

- 1) Hemmt Ketanserin tatsächlich selektiv S_2 -Rezeptoren und die durch diese vermittelten tonisierenden Serotonin-Wirkungen, oder werden auch andere Strukturen, wie z.B. inhibitorische Serotonin-Rezeptoren und α -Rezeptoren, beeinflusst? W Wenn ja:
- 2) Ist die Blockade von S_2 -Rezeptoren allein für die lokalen Wirkungen von Ketanserin verantwortlich?
- 3) Lassen sich die Reaktionen des Gesamtkreislaufs, vor allem die Blutdrucksenkung, als Folge der peripheren S_2 -Blockade erklären, oder greift Ketanserin direkt in die Kreislaufregulation ein auf der Ebene der Kreislaufrezeptoren bzw. des kardiovaskulären Zentrums?

Zur Beantwortung der ersten Frage werden die Wechselwirkungen von Ketanserin zunächst mit Serotonin und dann mit Noradrenalin an den peripheren Gefäßen betrachtet.

1. Wechselwirkungen von Serotonin und Ketanserin an peripheren Gefäßen

Es wurde geprüft, in welcher Weise Ketanserin die Wirkungen von exogen zugeführtem Serotonin beeinflusste. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob diese mit den physiologischen Wirkungen endogen freigesetzten Serotonins vergleichbar sind. Gegen eine unterschiedliche Wirkung von exogen zugeführtem und endogen freigesetztem Serotonin sprechen aber folgende zwei Punkte: Zum einen wurde andernorts gezeigt, daß Ketanserin exogenes Serotonin in gleichem Maß beeinflusst wie endogenes (Van Nueten et al., 1981; Van Reempts, 1981). Zum anderen gelangt ja auch endogenes Serotonin nicht über „serotoninerge“ Nervenendigungen, sondern auf dem Blutweg zu den Gefäßmuskelzellen. Serotonin wird physiologisch

im wesentlichen von den enterochromaffinen Zellen der Darmwand in das Blut ausgeschüttet. Der Anteil, der nicht sofort in den Epithelzellen von Leber und Lunge abgebaut wird, wird zum größten Teil von Thrombocyten aufgenommen. Im Rahmen der Plättchenaggregation wird dieses Serotonin wieder freigesetzt und gelangt jetzt an seinen Wirkort (Vanhoutte, 1982).

Präkapilläre Gefäße:

Es ist bekannt, daß Serotonin nicht nur bei verschiedenen Species und Individuen entgegengesetzte Effekte hervorrufen kann, sondern daß es am selben Tier, abhängig vom untersuchten Gefäßbett und von den Versuchsbedingungen, sowohl relaxierend als auch kontrahierend auf die glatte Muskulatur der Gefäße wirken kann (Furchgott, 1955; Somlyo und Somlyo, 1970). In Übereinstimmung mit den vorliegenden Versuchen berichtete Reid (1952), daß Serotonin die Arteriolen in der Extremität der Katze meist tonisiert, gelegentlich aber auch dilatiert. Die Art der Antwort der Gefäßmuskulatur auf Serotonin-Applikation hängt dabei vom Ausgangstonus der Gefäße ab: Die Gefäßkonstriktion überwiegt, wenn das Gefäßbett vorher dilatiert war. Dagegen werden Gefäße, die zuvor kontrahiert waren, dilatiert (Haddy, 1959; Van Nueten, 1983). Auch in unseren Versuchen war der mittlere Perfusionsdruck bei den Tieren, bei denen Serotonin den Arteriolentonus verringerte, deutlich größer als bei jenen, an denen eine Vasokonstriktion auftrat.

Ein zusätzliches Problem für die Beurteilung der Wechselwirkungen von Serotonin und seinen Antagonisten ergibt sich aus dem bekannten Phänomen der Tachyphylaxie (Reid, 1952; Maengwyn-Davies, 1969). Ein deutlicher Wirkungsverlust hinsichtlich der Arteriolentonisierung trat in manchen Versuchen auf, wenn Serotonin in kurzen Abständen verabreicht wurde. Allerdings wurde dadurch - im Gegensatz zur Ketanserlin-Wirkung - die tonisierende Wirkung auf die präkapillären Gefäße nie vollständig gehemmt. Überraschenderweise war die venentonisierende Wirkung bei schnell aufeinanderfolgenden Serotonin-Gaben nicht vermindert, obwohl sich auf der venösen Seite antagonistische Effekte sonst immer zuerst zeigten.

Ketanserlin hemmte vollständig den durch Serotonin produzierten Anstieg des präkapillären Widerstandes, so daß Serotonin dann nur noch seine vasodilatatorische Wirkung ausübte und den Perfusionsdruck verminderte, vor allem in den Darmgefäßen. Daß Ketanserlin durch Hemmung der Vasokonstriktion die dilatatorische Komponente der Serotonin-Wirkung aufdeckt, wurde schon in anderen Gefäßgebieten nachgewiesen (Van Nueten et al., 1981). Das gleiche gilt auch

für viele andere Serotonin-Antagonisten (Gyermek, 1961; Saxena, 1971, Fara, 1976). Dies erlaubt aber noch nicht den Schluß, daß die Verminderung der stimulierenden Serotonin-Wirkung auf den Gefäßtonus gleichzusetzen wäre mit einer Blockade von S_2 -Rezeptoren. In verschiedenen Gefäßgebieten ließ sich nämlich die serotoninbedingte Vasokonstriktion nicht nur durch klassische Serotonin-Antagonisten, sondern auch durch α -Blocker wie Phenoxybenzamin aufheben (Furchgott, 1955; Somlyo und Somlyo, 1970). Zudem weiß man, daß viele Serotonin-Antagonisten auch ihrerseits die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin hemmen. Serotonin kann also eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur nicht nur durch die Erregung spezifischer Rezeptoren auslösen, sondern auch durch Stimulation von α -Rezeptoren. Und zwar hat Serotonin einerseits eine direkte α -sympathomimetische Wirkung aufgrund struktureller Gemeinsamkeiten von serotoninergen und α -adrenergen Rezeptoren, andererseits einen indirekten α -mimetischen Effekt: Zum einen verstärkt Serotonin die tonisierende Wirkung geringer Noradrenalin-Dosen; diese Wirkung ist abhängig von S_2 -Rezeptoren und läßt sich durch Ketanserin hemmen (Van Nueten et al., 1981; De la Lande, 1966; Carroll, 1974). Zum anderen wird auch die Ausschüttung von Noradrenalin an den adrenergen Nervenendigungen durch Serotonin in hohen Dosen stimuliert (Szekeres, 1980).

Daß die Vasokonstriktion in unseren Versuchen als direkte Serotonin-Wirkung aufzufassen ist, vermittelt durch von α -Rezeptoren verschiedene Serotoninrezeptoren, geht daraus hervor, daß Ketanserin in den Dosen, in denen es die Wirkungen des Serotonins hemmt, die des Noradrenalins noch nicht beeinflusst. Im selben Sinn ist die Beobachtung zu interpretieren, daß Methysergid bei der Katze zwar die Serotonin-Wirkung hemmt, aber nicht α -adrenolytisch wirkt (Müller-Schweinitzer, 1978). Serotonin scheint also über S_2 -Rezeptoren tonisierend auf Gefäße zu wirken, während die Vasodilatation durch andere Mechanismen ausgelöst wird. Nach Vanhoutte (1982) kommen dafür die folgenden in Frage:

- 1) Hemmung der Transmitterfreisetzung aus den sympathischen Nervenendigungen,
- 2) Aktivierung inhibitorischer Nerven,
- 3) Stimulierung von β -Rezeptoren,
- 4) Erregung inhibitorischer Serotonin-Rezeptoren der Gefäßmuskelzellen.

Daß Ketanserin die serotoninbedingte Vasodilatation nicht hemmt, kann als Hinweis darauf gelten, daß keine Interaktion mit diesen aufgeführten Mechanismen besteht. Dies gilt nicht für andere Serotonin-Antagonisten: So hemmt z.B. Cyproheptadin durch seine zusätzlichen atropinartigen und histaminergen Wirkungen die inhibitorische Wirkung von Serotonin auf den Gefäßtonus (Somlyo und Somlyo, 1970; Wellens, 1966).

Venöse Gefäße:

Es wurde beschrieben, daß Serotonin auch auf Venen und Venulen durch Stimulation von S_2 -Rezeptoren tonisierend wirkt (Bracco, 1954; Van Nueten, 1983). Dabei ist die Wirkung auf das postkapilläre Segment in manchen untersuchten Gefäßgebieten wesentlich ausgeprägter als die auf den präkapillären Abschnitt der Strombahn.

Ketanserin hemmte die tonisierende Wirkung auf Venen unterschiedlicher Herkunft *in vitro* und *in vivo* (Jagenau, 1980; Van Nueten et al., 1981). Auch in unseren Versuchen genügten minimale Dosen des Blockers, um die venotonisierende Wirkung des Serotonins vollständig zu hemmen. Allerdings erhöhte Serotonin den Venen-tonus nur in sehr geringem Ausmaß. Auch Riedhammer (1973) konnte in der Extremität der Katze nur eine unbedeutende Venen-tonisierung durch Serotonin nachweisen. Dasselbe gilt auch für die Darmvenen, doch war hier in unseren Versuchen eine exakte Beurteilung dadurch erschwert, daß Änderungen des Venenvolumens von starken Muskelkontraktionen der Darmwand überlagert wurden.

Ob die geringe Venenwirkung von Serotonin darauf zurückzuführen ist, daß nur die Venen der Haut, nicht aber die in der Muskulatur kontrahiert werden (Haddy, 1959), kann anhand der vorliegenden Versuche nicht beantwortet werden, da die beiden Gefäßgebiete nicht gesondert erfaßt wurden. Zum anderen könnte die geringe Wirkung darauf zurückgehen, daß Venen weniger dicht mit Rezeptoren besetzt sind als präkapilläre Gefäße oder daß sie ein völlig anderes Verteilungsmuster hinsichtlich stimulierender und inhibitierender Rezeptoren aufweisen als die letzteren.

Die gelegentlich beobachtete Erhöhung des Tonus der Venulen durch Serotonin konnte in unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden, da sich weder eine Filtration noch eine Änderung des mittleren Kapillardruckes zeigte. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen anderer Untersucher, die ebenfalls keine Änderung des Kapillardrucks durch Serotonin im nicht vorgeschädigten Gefäßbett nachweisen konnten (Erspamer, 1966).

2. Wechselwirkungen von Noradrenalin und Ketanserin

Da viele Mutterkornalkaloide zugleich Serotonin hemmen und α -adrenolytische Wirkung besitzen, lag es nahe, auch Ketanserin auf einen möglichen Antagonismus gegenüber den Noradrenalin-Wirkungen zu überprüfen. Tatsächlich ließ sich

an den Venen eine Hemmung der durch Noradrenalin ausgelösten Tonisierung nachweisen. Die α -adrenolytische Wirkung des Ketanserins wurde inzwischen mehrfach bestätigt. Dabei wiesen sowohl pharmakologische als auch biochemische Untersuchungen an isolierten Venen darauf hin, daß Ketaserin vor allem an α_1 -Rezeptoren angreift (Leysen et al., 1981; Van Nueten et al., 1981).

Allerdings ist die α -adrenolytische Wirkung von Ketaserin gering im Vergleich mit seiner Potenz als Serotonin-Antagonist. Während 50 μg Ketaserin / kg KG bereits vollständig die Venentonisierung durch Serotonin aufheben, konnte Ketaserin die durch Noradrenalin i.v. ausgelöste Tonuserhöhung erst in Dosen ab 1000 μg / kg völlig hemmen, und die durch Noradrenalin i.a. hervorgerufene Verminderung des Venenvolumens war auch nach Ketaserin-Dosen von 2000 μg / kg i.v. noch teilweise vorhanden. Dieser Unterschied in der Hemmbarkeit geht darauf zurück, daß Noradrenalin i.a. relativ höher dosiert wurde als i.v.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß das Zwanzigfache der Dosis, in der Serotonin blockiert wird, notwendig ist, um die Noradrenalin-Wirkungen zu hemmen. Allerdings war die Venentonisierung durch Serotonin weitaus geringer als die durch Noradrenalin, so daß Rückschlüsse auf das genaue Verhältnis der zur Hemmung notwendigen Dosen nur mit Vorbehalt möglich sind. Es zeigt sich aber auch an den präkapillären Widerstandsgefäßen, daß das Zehnfache der Dosis, welche die Serotonin-Wirkungen völlig hemmte, die Noradrenalin-Wirkung nicht beeinflusste. Dies stimmt ein mit den Ergebnissen anderer Untersucher:

Van Nueten (1981) fand, daß in Blutgefäßen unterschiedlicher Herkunft die Konzentrationen, in denen Ketaserin die Katecholamin-Wirkungen hemmte, 10- bis 100mal größer waren als die, in denen es Serotonin blockierte. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß die α -Blockade für die Gefäßwirkungen des Ketanserins bedeutungslos sei.

Anders aber als beim Serotonin liegen bei Noradrenalin erhebliche Unterschiede zwischen exogener Applikation und endogener Freisetzung vor: Es gelangt zwar auch im Nebennierenmark gebildetes Noradrenalin auf dem Blutweg zu der Intima der Gefäße und von dort zu den Gefäßmuskelnzellen. Ganz wesentlich wirkt es aber als Transmittersubstanz des sympathischen Nervensystems, wo es direkt auf die Rezeptoren der Effektorzellen einwirkt, ohne daß eine Epithelschicht überbrückt werden muß.

An dieser Stelle ist es nötig, auf die pharmakologische Bedeutung des Endothels hinzuweisen: Furchgott (1980) fand, daß Acetylcholin an Arterien durch Endothelrezeptoren eine Vasodilatation auslöste. Dabei führte die Erregung dieser Rezeptoren erst zur Ausschüttung der eigentlich relaxierend wirkenden Substanz aus den Endothelzellen.

Ebenso wurde gezeigt, daß Noradrenalin über eine Wirkung auf die Endothelzelle bereits eine Muskelkontraktion auslöst, bevor es in die Gefäßwand eingetreten ist (Pascual, 1980; De Mey und Vanhoutte, 1981 A). Deshalb wirkt Noradrenalin schwächer, wenn das Endothel entfernt worden ist. Da dieser Unterschied aber nur gering ist, wurde ausgeschlossen, daß dem Endothel für die Noradrenalin-Wirkungen eine größere Rolle zukommt (Pascual, 1980). Deshalb dürfte zutreffen, daß die α -Blockade für die lokalen Ketanserine-Wirkungen in kleinen Dosen ohne Bedeutung ist.

Daß Ketaserin zwar die Venenwirkung von Noradrenalin hemmte, nicht aber die Arteriolen-tonisierung, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Dosierung immer noch zu niedrig war, um auch die Wirkungen von Noradrenalin auf die präkapillären Widerstandsgefäße zu beeinflussen.

Auch DHE hemmte in kleinen Dosen bereits vollständig die durch Noradrenalin ausgelöste Tonisierung der Venen, ohne die der Arteriolen zu beeinflussen. Letzteres geschah erst bei höherer Dosierung (Manz, 1975).

Die Ursache dafür könnte sein, daß die Dichte der α -Rezeptoren an Venen geringer ist als an Arteriolen. Venen und Arterien besitzen aber auch ein grundsätzlich unterschiedliches Receptormuster: Die präkapillären Gefäße sind nur mit α_1 -Rezeptoren ausgestattet, während in Venen α_1 - und α_2 -Rezeptoren zu finden sind (De Mey und Vanhoutte, 1981 B).

3. Lokale Wirkungen von Ketaserin

Hier geht es um die Frage, über welche Mechanismen Ketaserin die peripheren Gefäße beeinflusst.

Präkapilläre Widerstandsgefäße:

Wenn die in unseren Versuchen aufgetretene deutliche Perfusionsdrucksenkung allein auf der serotonin-antagonistischen Wirkung von Ketaserin beruhen soll, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- 1) Serotonin muß ständig in wirksamen Dosen im Kreislauf bzw. an der glatten Gefäßmuskulatur vorhanden sein.

Tatsächlich wurde Serotonin im Serum der Katze in relativ hohen Konzentrationen gemessen (Eichler, 1971). Zudem ist bekannt, daß die Endothelzellen der Gefäße mit aktiven und passiven Transportmechanismen Serotonin aus dem Serum aufnehmen (Shepro, 1975; Robinson-White, 1981). Dadurch könnten an den Gefäßmuskulaturzellen genügend hohe Konzentrationen erzeugt werden.

In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß Ketanserin den Tonus isolierter Gefäße in serotoninfreier Lösung nicht beeinflusste (Van Nueten et al., 1981).

- 2) Zum zweiten müssen wir verlangen, daß dieses im Kreislauf vorhandene Serotonin dazu beiträgt, den normalen Gefäßtonus aufrechtzuerhalten.

Unter den Faktoren, die physiologisch den Gefäßtonus beeinflussen, werden neben dem Basistonus folgende aufgeführt:

Sympathische Innervation, Vasopressinsystem, Renin/Angiotensin-System, Katecholamine und lokale entweder metabolische oder myogene Mechanismen (Mellander, 1968; Sparks, 1978). Insgesamt ergibt sich kein Anhalt für eine Bedeutung von Serotonin bei der Regulation des peripheren Gefäßtonus. Dafür spricht auch die Tatsache, daß Methysergid zwar die vasokonstriktorischen Eigenschaften von Serotonin hemmt, den Gefäßtonus aber nicht herabsetzt (Clark et al., 1978).

Ein sehr wichtiger Aspekt ergibt sich aber in diesem Zusammenhang aus dem Zusammenwirken von Serotonin und Noradrenalin:

Serotonin erhöht nicht nur die Ausschüttung von Noradrenalin, sondern es verstärkt schon in den geringsten wirksamen Dosen die Noradrenalin-Wirkungen in der Peripherie sehr deutlich (De la Lande, 1966; Carroll, 1974; Van Nueten et al., 1981). Auch Angiotensin, Vasopressin und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ erhöhen den Gefäßmuskulaturtonus stärker, wenn gleichzeitig Serotonin gegeben wurde (Hurwitz, 1961; Van Nueten et al., 1982).

Diese verstärkte Kontraktion der Gefäßmuskulatur, die bei gleichzeitiger Anwesenheit von Serotonin und Noradrenalin auftritt, wird im Gegensatz zu anderen Serotonin-Antagonisten durch Ketanserin in Dosen, die noch keine α -Blockade hervorrufen, vollständig gehemmt (Van Nueten et al., 1981; Van Nueten et al., 1982).

Wir müssen also unterscheiden zwischen den direkten und den serotoninabhängigen Wirkungen von Noradrenalin, wobei die zweite zumindest in manchen Gefäßgebieten größer ist als die erste (Van Nueten et al., 1981). In dieser verstärkten Wirkung auf andere vasopressorisch wirkende Substanzen wird somit auch die Bedeutung von Serotonin für die Regulation des Gefäßtonus gesehen (Van Nueten, 1981; Vanhoutte 1982 und 1983).

Die Hemmung dieser serotoninabhängigen Wirkung durch Ketanserine führt deshalb zu einer Verminderung des Gefäßtonus, ebenso wie auch die Blockade der direkten Noradrenalin-Wirkungen auf die Arteriolen durch α -Blocker wie z.B. Prazosin den präkapillären Widerstand senkt.

Methysergid hemmt die verstärkende Wirkung von Serotonin auf Noradrenalin nicht. Damit läßt sich erklären, warum es im Gegensatz zu Ketanserine den Perfusionsdruck nicht senkt. Interessant ist hier auch, daß Ketanserine selbst in höchster Dosierung nie den Arteriolentonus erhöhte. Dies spricht dafür, daß die Substanz nicht agonistisch an S_2 -Rezeptoren wirkt.

Venentonus:

Anders als die präkapillären Widerstandsgefäße wurden die kapazitativen Venen beeinflusst. Während sich aber die Tonusverminderung der Arteriolen durch die serotonin-antagonistische Wirkung von Ketanserine erklären läßt, ist dies für die Venenkonstriktion nicht möglich. Denn wenn die Hemmung der Serotonin-Wirkung zu einer Venentonisierung führt, bedeutet das, daß Serotonin physiologisch insgesamt dilatierend auf die Venen wirken müßte. Dies ist aber unwahrscheinlich, da exogenes Serotonin regelmäßig die Venen tonisierte. Darüber hinaus hemmt ja Ketanserine nur die tonisierenden, nicht aber die tonusvermindernden Effekte von Serotonin. Die Venenkonstriktion kann also nicht durch die Blockade von S_2 -Rezeptoren verursacht worden sein, sondern sie könnte sogar als Ergebnis einer intrinsischen Aktivität von Ketanserine an diesen Rezeptoren oder anderen Strukturen erklärt werden. Die Tatsache, daß Serotonin seinerseits die venentonisierende Wirkung von Ketanserine hemmt, spricht dafür, daß Ketanserine durch Erregung von S_2 -Rezeptoren den Tonus der glatten Muskulatur erhöhte. Dem steht entgegen, daß Ketanserine an den präkapillären Gefäßen rein antagonistisch wirkte und daß auch andere Untersucher noch nie eine intrinsische Wirkung von Ketanserine an S_2 -Rezeptoren beobachten konnten (Van Nueten et al., 1981; Van Nueten, 1983).

Immerhin weiß man aber, daß auch andere Serotonin-Antagonisten wie z.B. Methysergid keine reinen Blocker sind, sondern selbst intrinsische Aktivität entfalten (Clark et al., 1978). Die Venentonisierung durch Ketanserin ist zu gering, um etwa bei der Behandlung der venösen Insuffizienz großen therapeutischen Nutzen zu versprechen: Die maximale Verminderung des Venenvolumens betrug 7%, während DHE das Venenvolumen um bis zu 40% verringerte (Clark et al., 1978). Immerhin ist es wichtig, daß Ketanserin weder in den Venen der Extremität noch im Darm eine Dilatation auslöst, die zu orthostatischen Problemen führen könnte.

Die minimale Venentonisierung durch Ketanserin ließ sich nicht durch die Bestimmung der Auslaufvolumina nachweisen. Dies liegt daran, daß sich das Venenvolumen im Versuchsverlauf spontan leicht änderte und deshalb schon die Kontrollen bis zu 5% voneinander abwichen. Auch Remien (1974) beobachtete schon, daß die Reproduzierbarkeit der Auslaufbestimmung in der innervierten Extremität wesentlich schlechter ist als in der denervierten.

Venulen:

Ketanserin änderte weder den mittleren Kapillardruck noch den transkapillären Flüssigkeitsaustausch in eindeutiger Weise. Der Venulentonius wurde also nicht beeinflusst. Diese Tatsache überrascht nicht, da ja auch Serotonin an den postkapillären Widerstandsgefäßen keine Wirkungen zeigte.

Doch sahen wir, daß einerseits Serotonin zu einer Filtration von Flüssigkeit in das Gewebe führte, wenn zuvor Ketanserin gegeben worden war, andererseits Ketanserin ebenfalls eine Filtration verursachte, wenn bereits exogenes Serotonin im Kreislauf zirkulierte. Das hieß, Ketanserin und Serotonin rufen bei gleichzeitiger Applikation eine Filtration hervor.

Für diese Filtration könnte eine Tonisierung der Venulen verantwortlich sein. Versuche mit Acetylcholin zeigten eine gute Korrelation zwischen Filtrationsrate und Erhöhung des postkapillären Widerstands (Felix und Kaltwasser, unveröffentlichte Ergebnisse).

Da aber weder Serotonin noch Ketanserin allein den postkapillären Widerstand erhöhten, mußten wir fordern, daß die beiden Substanzen in ihrer Wirkung einander potenzieren. Immerhin zeigte sich ja schon an den Venen, daß Ketanserin nicht nur inhibierend, sondern auch stimulierend wirken kann. Dort aber hemmte

die eine Substanz jeweils die tonisierende Wirkung der anderen. Es ist daher sehr **unwahrscheinlich**, daß die Filtration durch diesen Mechanismus ausgelöst wurde.

Eine zweite mögliche Ursache wäre, daß Serotonin und Ketanserin bei gleichzeitiger Applikation die Kapillarpermeabilität erhöhten. Dies hätte einen weiteren Anstieg des CFC im Vergleich zu den nach Ketanserin allein gemessenen Werken verursachen müssen.

Da aber weder für den CFC noch für den postkapillären Widerstand Meßwerte vorliegen, kann keine der genannten Ursachen bewiesen oder ausgeschlossen werden.

4. Zur CFC-Erhöhung durch Ketanserin

Überraschenderweise erhöhte Ketanserin den CFC. Eine solche Wirkung konnte in der strömungskonstant perfundierten Extremität bisher noch für kein Pharmakon nachgewiesen werden.

Es stellt sich die Frage, über welchen der möglichen Mechanismen Ketanserin die Filtrationskapazität der Kapillaren vergrößert. Die Verminderung des präkapillären Widerstandes dürfte sich bei strömungskonstanter Perfusion nicht auf die Kapillaren auswirken. Dies wird auch dadurch bewiesen, daß z.B. Acetylcholin den Arteriолentonus verminderte, ohne den CFC zu ändern (Felix und Kaltwasser, unveröffentlichte Ergebnisse). Auch Noradrenalin und Serotonin verändern nicht den CFC trotz stärkster Arteriолentonisierung. Damit scheidet die Dilatation der präkapillären Widerstandsgefäße als Ursache der CFC-Erhöhung aus. Auch eine Änderung des postkapillären Widerstandes als Ursache für die Eröffnung von Kapillaren kommt nicht in Betracht, da ja Ketanserin den Venulentonus nicht erkennbar beeinflusste. Es ist überhaupt unwahrscheinlich, daß diesem Mechanismus eine Bedeutung zukommt, da Noradrenalin auch den postkapillären Widerstand erhöht, nicht aber den CFC.

Wenn überhaupt eine Vergrößerung der Austauschfläche der CFC-Erhöhung zugrunde liegt, muß hierfür eine Tonusverminderung präkapillärer Sphinkteren verantwortlich sein. Dadurch könnten Kapillaren in den transkapillären Flüssigkeitsaustausch mit einbezogen werden, die zuvor ausgeschaltet waren.

Allerdings ist die Existenz dieser präkapillären Sphinkteren an sich in Frage gestellt, da es bisher noch nicht überzeugend gelungen ist, sie pharmakologisch zu beeinflussen (Felix und Greif, 1981). Auch histologisch konnten diese Sphinkteren nur in bindegewebigen Strukturen wie Fascien, Organkapseln und Periost nachgewiesen werden, nicht aber in der großen Masse der Muskulatur (Hammersen, 1970). Obwohl sich der CFC bei maximaler Durchblutung verzehnfachen kann (Kjellmer, 1965), genügt die geringe Masse der Fascien in der Extremität nicht, um die Erhöhung der Filtrationskapazität in unseren Versuchen zu erklären.

Auch andere Untersucher fanden in der Muskulatur der Katze keine distinkten präkapillären Sphinkteren, vermuten aber, daß die kleinsten Arteriolen in der Art solcher Sphinkteren funktionieren und damit die enormen Variationen im Blutfluß durch die Kapillaren erklärt werden könnten (Eriksson und Myrhage, 1972). Vielleicht wirkt Ketanserin auf diese Strukturen.

Ebenso ist es möglich, daß Ketanserin nicht die Größe der kapillären Austauschfläche vermehrt, sondern die Permeabilität der Kapillaren erhöht. Dann wäre aber zu erwarten, daß die Kapillarschädigung zum Austritt von Proteinen in das Interstitium führt und daß durch Filtration ein Ödem erzeugt wird. Eine derartige Filtration trat aber nicht auf.

Eine endgültige Antwort auf die Frage nach der Ursache der CFC-Erhöhung kann somit nicht gegeben werden.

5. Systemische Wirkungen von Ketanserin

Die blutdrucksenkende Wirkung von Ketanserin überrascht zunächst nicht, da es ja den peripheren Widerstand vermindert. Daß es aber nicht jederzeit möglich ist, von den lokalen auf die systemischen Wirkungen einer Substanz zu schließen, zeigt die Abbildung 17: i.v. Bicarbonat-Infusion senkt den peripheren Widerstand, erhöht aber den Blutdruck.

Auch wenn also Ketanserin durch Blockade von S_2 -Rezeptoren die peripheren Gefäße dilatiert, ist damit nicht bewiesen, daß dies die Ursache für den Blutdruckabfall darstellt. Um die Bedeutung des S_2 -Antagonismus für die systemischen Ketanserin-Wirkungen beurteilen zu können, muß man daher zunächst untersuchen, wie die Substanz die systemischen Serotonin-Wirkungen beeinflusst.

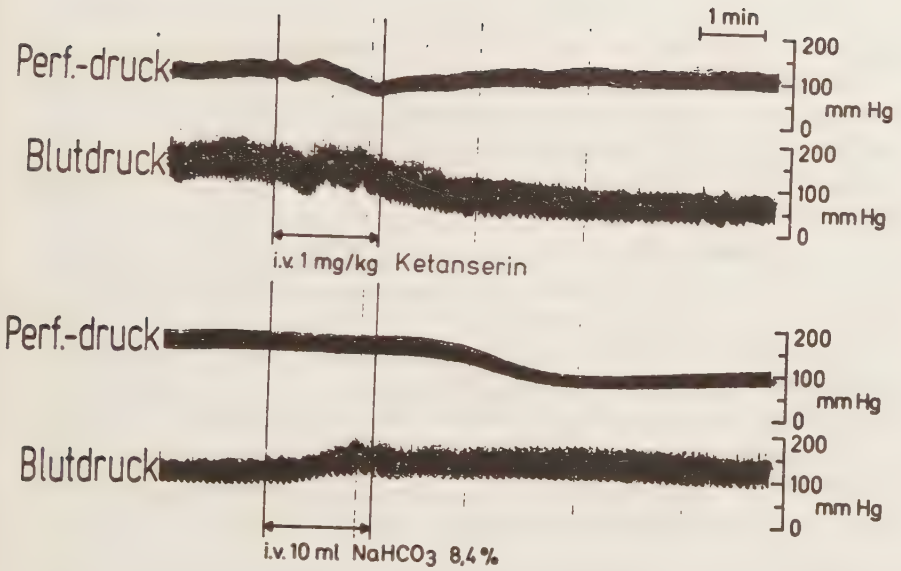


Abb. 17:

Originalregistrierung:

Vergleich der Wirkungen von Ketanserine i.v. (oben) und Natriumbicarbonat i.v. (unten) auf Perfusionsdruck und Blutdruck.

Gleichsinnige Beeinflussung von Blutdruck und Perfusionsdruck durch Ketanserine, gegensinnige durch Natriumbicarbonat.

5.1 Systemische Wechselwirkungen von Serotonin und Ketanserin

Übereinstimmend berichten alle Autoren über die große Variabilität der Wirkungen von i.v. gegebenem Serotonin.

Zusätzlich zu den lokalen Wirkungen, die an sich schon uneinheitlich sind, werden dafür noch komplexe reflektorische Mechanismen und das Phänomen der Tachyphylaxie verantwortlich gemacht (Clark et al., 1978). Immerhin gilt es aber als gesichert, daß Serotonin bei Katzen vornehmlich zu Hypotension führt (Erspamer, 1966). Ebenso wurde schon früher beobachtet, daß Serotonin einen reinen Blutdruckanstieg hervorrufen kann (Comroe, 1952; Ginzl, 1954). Mit unseren Beobachtungen stimmt auch überein, daß Serotonin eine prompten Abfall der Pulsfrequenz auslöst, gefolgt von einem langsameren Wiederanstieg (Schneider und Yonkman, 1954).

Ebenso wird bestätigt, daß die Atmung gehemmt wird und bis zu 30 sec aussetzen kann (Reid, 1952). Meist löst Serotonin eine mehrphasische Reaktion des Blutdruckes aus, wobei mit gewisser Regelmäßigkeit ein initialer Blutdruckanstieg infolge Vasokonstriktion und Herzstimulation beobachtet wurde, dem ein reflektorischer Blutdruckabfall mit Bradykardie folgte (Clark et al., 1978). Der initiale Blutdruckanstieg, der in einem Teil unserer Versuche auftrat, ließ sich im Gegensatz zur peripheren Vasokonstriktion nicht durch Ketanserin hemmen. Das macht wahrscheinlich, daß dieser Druckanstieg im wesentlichen auf die positiv inotrope Wirkung des Serotonins am Herzen zurückgeht.

Die depressorische Phase wird vor allem durch die Erregung der koronaren Chemo-rezeptoren verursacht (Riedhammer, 1973; Clark et al., 1978). Dies führt zur Auslösung der drei Komponenten des Bezold-Jarisch-Reflexes: Blutdruckabfall, Verminderung der Pulsfrequenz und Hemmung der Atmung (Heymans, 1958). Der initiale Perfusionsdruckabfall wurde ebenfalls bereits von Riedhammer (1973) beobachtet und als Komponente des Bezold-Jarisch-Reflexes interpretiert. Daß diese Reaktion reflexbedingt ist und nicht eine direkte Serotonin-Wirkung, wird dadurch bewiesen, daß sie sofort nach dem Blutdruckabfall beginnt, also zu einer Zeit, zu der das Pharmakon die Perfusionspumpe noch nicht durchlaufen haben konnte. Ketanserin hemmt diese Dilatation der Widerstandsgefäße nicht, dagegen wurde sie durch Antihistaminika aufgehoben (Riedhammer, 1973). Der Zeitpunkt des Auftretens und die Hemmbarkeit durch Ketanserin weisen darauf hin, daß der nachfolgende Perfusionsdruckanstieg die lokale Wirkung von Serotonin widerspiegelt.

Die in zwei Versuchen aufgetretenen rythmischen Blutdruckschwankungen mit einer Frequenz von etwa 20/Stunde könnten als Hinweis darauf gelten, daß Serotonin seine Blutdruckwirkung nicht nur über Reflexmechanismen ausübt, sondern daß auch ein zentraler Angriffspunkt beteiligt ist.

Da die systemischen Serotonin-Wirkungen nicht Folge der peripheren Vaskonstriktion sind, sondern das Ergebnis reflektorischer Mechanismen, ist es verständlich, daß Ketanserin diese kardiovaskulären und respiratorischen Wirkungen von Serotonin nicht hemmt. Auch andere Serotonin-Antagonisten blockieren nicht die blutdrucksenkende Wirkung: Lysergsäurediäthylamid (LSD) ist zwar ein sehr wirksamer Antagonist der stimulierenden Wirkung von Serotonin auf die glatte Gefäßmuskulatur, verhindert aber nicht die Blutdrucksenkung durch Serotonin bei Katzen. In Ratten dagegen hemmt diese Verbindung die kardiovaskulären Wirkungen von Serotonin (Page, 1953; Salmoiraghi, 1957). Auch Methysergid hemmt nur sehr wenig die systemische Serotonin-Wirkung am Kreislauf des Hundes (Salmoiraghi, 1957). Dagegen blockierte Cyproheptadin, das neben serotoninantagonistischen auch noch atropinartige und antihistaminerge Wirkungen besitzt, den durch Serotonin ausgelösten Blutdruckabfall, ebenso Apnoe und Bradykardie (Riedhammer, 1973). Auch Atropin soll den hypotensiven Effekt von Serotonin abschwächen (Erspamer, 1966). Dagegen hemmen Serotonin-Antagonisten die blutdrucksteigernde Wirkung von Serotonin (Page, 1953), wie sich ja auch in einem unserer Versuche herausstellte.

Auch die Wirkung auf den Venentonus zeigt, daß die lokalen Effekte bei systemischer Verabreichung von Serotonin eine untergeordnete Rolle spielen. Reflexmechanismen heben die lokale Venentonisierung auf oder führen sogar zu einer Dilatation. Diese zeigte sich nach Vagotomie nicht mehr (Riedhammer, 1973). Insgesamt ergibt sich also, daß S_2 -Rezeptoren für die systemischen Serotonin-Wirkungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Zudem reagiert der Kreislauf völlig unterschiedlich auf i.v. gegebenes Serotonin, während Ketanserin immer wieder gleichförmige Wirkungen hervorruft.

Diese zwei Punkte sprechen also eher gegen eine Bedeutung von Serotonin für die Blutdruckregulation und damit auch dagegen, daß Ketanserin allein durch den Serotonin-Antagonismus hypotensiv wirkt. Wie aber sind die systemischen Wirkungen des Pharmakons dann zu erklären?

5.2 Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Ketanserin

Die wesentliche Kreislaufwirkung von Ketanserin ist der blutdrucksenkende Effekt. Deshalb wurde die Substanz auch schon beim Menschen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt (De Cree et al., 1981; Demoulin, 1981; Wenting, 1982). Als Erklärung wird dabei die Hemmung der kontrahierenden Wirkung von Serotonin auf das venöse System herangezogen, da einem erhöhten Venentonus eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie zugeschrieben wird (Ulrych, 1979; Greenberg, 1980). Wir konnten aber weder in der Extremität noch im Darm eine Venendilatation durch Ketanserin nachweisen.

Auch bei hypertensiven Ratten senkte Ketanserin den Blutdruck, während es ihn bei normotensiven Tieren kaum beeinflusste (Van Nueten et al., 1981). Wir beobachteten aber bereits an normotensiven Tieren eine ausgeprägte Blutdrucksenkung bei entsprechender Dosierung.

Bei den hypertensiven Ratten wurde sowohl eine vermehrte Plättchenaggregation als auch eine erhöhte Empfindlichkeit der Gefäßmuskelzellen gegenüber dem dabei freigesetzten Serotonin nachgewiesen (Vanhoutte, 1982; Vanhoutte et al., 1983). Daraus wird geschlossen, daß Serotonin für den erhöhten peripheren Widerstand zumindest mitverantwortlich sei, vor allem durch die von S_2 -Rezeptoren abhängige verstärkende Wirkung auf andere vasopressorische Substanzen. Die Blutdrucksenkung in den Ratten wird daher mit der Verminderung des peripheren Widerstands erklärt, die durch den S_2 -Antagonismus von Ketanserin ausgelöst wird (Van Nueten et al., 1981; Vanhoutte, 1982; Vanhoutte et al., 1983).

Andere Beispiele zeigen aber, daß die Hemmung der Serotonin-Wirkungen in der Peripherie nicht zu einer Blutdrucksenkung führen muß: Cyproheptadin hemmt zwar die vasokonstriktorische Wirkung von Serotonin, senkt aber nicht den Blutdruck (Antonaccio, 1976). Auch Methysergid senkte in normotensiven Ratten den Blutdruck nicht (Haeusler, 1972). Die bei hypertensiven Tieren durch Methysergid ausgeloste Blutdrucksenkung ist nicht das Resultat der serotoninantagonistischen Wirkung, sondern wird als zentraler Effekt erklärt (Antonaccio, 1976). Allerdings bestehen zwischen Ketanserin und herkömmlichen Serotonin-Antagonisten bedeutsame Unterschiede: Diese wirken nicht selektiv auf S_2 -Rezeptoren, weisen zusätzlich agonistische Eigenschaften auf und hemmen nicht die potenzierende Wirkung von Serotonin auf andere Vasokonstriktoren (Vanhoutte, 1982).

Es ist überhaupt fraglich, ob eine anhaltende Blutdrucksenkung durch solche Pharmaka zu erreichen ist, die allein den peripheren Gefäßtonus vermindern, weil alle direkt den Tonus der Gefäßmuskulatur senkenden Pharmaka sympathische Reflexaktivität auslösen, die dem Blutdruckabfall sofort entgegenwirkt (Oates, 1977).

So führt z.B. Dihydralazin, ein klassisches peripher wirkendes Antihypertensivum, zu einer ausgeprägten Reflextachykardie. Allerdings wird sogar für diese Substanz noch ein zusätzlicher zentraler Angriffspunkt diskutiert (Oates, 1977).

Ein Blutdruckabfall hat eine Verminderung der Aktivität der Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus zur Folge, deren inhibitorischer Einfluß auf das Vasomotorenzentrum damit geringer wird. Dadurch wird eine pressorische Reaktion ausgelöst. Wenn also Ketanserin allein durch periphere Serotoninblockade den Blutdruck verminderte, müßten wir als Auswirkungen dieser pressorischen Reaktion eine Erhöhung des peripheren Gefäßtonus und eine Reflextachykardie sehen (Heymans, 1958).

Tatsächlich trat gelegentlich eine reflektorische Venentonisierung auf. Allerdings war dies nur in wenigen Versuchen der Fall, und das Ausmaß dieser Reaktion war äußerst gering. Auch eine Korrelation mit der Stärke der Blutdrucksenkung war nicht zu erkennen.

Der periphere Widerstand nahm zunächst auch bei systemischer Anwendung von Ketanserin ab. Dies zeigte sich in der perfundierten Extremität etwa 60 sec nach dem Blutdruckabfall, so daß es sich offensichtlich um eine direkte Wirkung von Ketanserin an den Widerstandsgefäßen handelt. Ein neurogener Anstieg, der als Zeichen der Gegenregulation durch Barorezeptoren wenige Sekunden nach dem Blutdruckabfall einsetzen müßte, war nicht zu erkennen. Sofort nach dem Ende der i.v. Ketanserin-Injektion stieg der Perfusionsdruck langsam wieder an. Dies weist darauf hin, daß hier lokale, nicht aber reflektorische Regulationsmechanismen die Durchblutung wieder auf den normalen Wert einstellen. Der unterschiedliche Verlauf der Perfusionsdruck- und Blutdruckkurven läßt darauf schließen, daß die Blutdrucksenkung zumindest nicht ausschließlich auf einer peripheren Vasodilatation beruht. Auch der Verlauf der Pulskurve läßt keine Änderung der Aktivität der Barorezeptoren erkennen. Während bei peripherer Blutdrucksenkung eine Reflextachykardie zu erwarten wäre, blieb die Pulsfrequenz nach Ketanserin entweder konstant oder fiel sogar ab. Dies spricht für eine zentral ausgelöste Blutdrucksenkung.

Unter bestimmten Umständen kann aber die Gegenregulation gegen eine peripher ausgelöste Blutdrucksenkung unterdrückt sein:

So bewirkt Nitroprussid-Natrium, das den Blutdruck durch Verminderung des peripheren Gefäßtonus senkt, kaum eine Reflextachykardie. Dies wird darauf zurückgeführt, daß diese Substanz neben dem präkapillären Widerstand auch den Venen-tonus herabsetzt. Bei dieser gleichzeitigen Verminderung von Vor- und Nachlast soll die Reflextachykardie weitgehend entfallen (Oates, 1977). Ketanserin aber dilatiert weder die Venen der Extremität noch die des Darmes, so daß hierin nicht die Ursache für das Fehlen der Gegenregulation liegen kann.

Auch Prazosin senkt den Blutdruck, ohne eine wesentliche Reflextachykardie auszulösen. Dies wird damit erklärt, daß die Substanz selektiv an postsynaptischen α_1 -Rezeptoren angreift, während weniger selektive α -Blocker durch die zusätzliche Hemmung präsynaptischer α_2 -Rezeptoren die Noradrenalin-Freisetzung an den Nervenendigungen erhöhen und dadurch eine Tachykardie verursachen (Cambridge et al., 1977).

Da Ketanserin ebenso wie Prazosin selektiv α_1 -Rezeptoren blockiert und die beiden Substanzen Blutdruck und Herzfrequenz qualitativ und quantitativ in gleichem Maße beeinflussen, wurde postuliert, daß auch Ketanserin durch α_1 -Blockade blutdrucksenkend wirkt (Kalkman, 1982; Fozard, 1982). Dem Einwand, daß Ketanserin erst bei höchster, schon toxischer Dosierung α -adrenolytisch wirkt, wird mit dem Hinweis auf die folgenden Untersuchungen begegnet:

An der Extremität des Hundes in vivo und an der isolierten Milz der Katze wurde nachgewiesen, daß Prazosin die Gefäßkonstriktion durch injiziertes Noradrenalin weniger hemmt als die durch Nervenstimulation ausgelöste Tonisierung (Langer et al., 1980; Langer, 1982). Die Ursache hierfür wird darin gesehen, daß das an den Synapsen freigesetzte Noradrenalin auf α_1 -Rezeptoren wirkt, während exogenes Noradrenalin vorwiegend α_2 -Rezeptoren erregt. Dennoch hemmte Prazosin in den aufgeführten Versuchen eindeutig auch den Perfusionsanstieg durch exogenes Noradrenalin, und zwar in einer Dosierung, die noch nicht genügte, die durch Nervenstimulation ausgelöste Gefäßtonisierung vollständig zu hemmen. Ketanserin dagegen verminderte in unseren Versuchen die Wirkung von injiziertem Noradrenalin auf die präkapillaren Gefäße auch bei maximaler Dosierung überhaupt nicht. Man weiß aber, daß die hypotensive Wirkung von Prazosin streng mit der α -adrenolytischen korreliert, wobei letztere geprüft wurde anhand der antagonistischen Wirkung von Prazosin gegenüber exogenem

Noradrenalin (Graham, 1977; Oates, 1979). Daher erscheint es unwahrscheinlich, daß Ketanserin in den vorliegenden Versuchen ebenso wie Prazosin durch α_1 -Blockade den Blutdruck senkte.

Die Kreislaufreflexe können auch durch die Narkose unterdrückt werden. So löste z.B. Hydralazin beim Hund in Bariburatnarkose keine Reflextätigkeit mehr aus (Brunner, 1965). Es ist bekannt, daß Barbiturate die Kreislaufreflexe erheblich abschwächen (Heymans, 1958).

Nach Neil (1949) vermindert aber auch Chloralose bei der Katze einerseits vor allem die Sensitivität des Vasomotorenzentrums, andererseits aber auch die Empfindlichkeit der Baroreceptoren des Karotissinus gegenüber intraluminalen Druckänderungen. Allerdings wurde in diesen Versuchen Chloralose in Dosen von 100 mg / kg i.v. verabreicht, und Heymans (1958) wies darauf hin, daß in sehr tiefer Narkose die Ansprechbarkeit der Baroreceptoren und vor allem des Vasomotorenzentrums vermindert ist.

Eine Reihe anderer Untersuchungen zeigt, daß Chloralose durch Freisetzung von Katecholaminen Puls und Blutdruck erhöht und die Baroreceptorreflexe sogar verstärkt (Brown, 1956; Bass, 1966; Charney, 1970).

Bei Katzen in flacher Chloralosenarkose führten Ent- und Belastung von Aortenbogen bzw. Karotissinus zu ausgeprägter Gegenregulation durch Baroreceptoren, was sich in sofortigen Änderungen von Atemfrequenz und -tiefe, Herzfrequenz und peripherem Widerstand zeigte (Riedhammer, 1973).

Diese Befunde sprechen alle dafür, daß Ketanserin über einen zentralnervösen Angriffspunkt den Sollwert für den Blutdruck verstellt und damit zu einer Blutdrucksenkung ohne Gegenregulation führt. Die vorliegenden Versuche geben keine Antwort auf die Frage, ob Ketanserin darüber hinaus auch noch die Empfindlichkeit der Baroreceptoren vermindert oder ob es die Übertragung der Impulse in den sympathischen Ganglien blockiert.

Vielleicht löst Ketanserin durch Hemmung zentralnervöser S_2 -Receptoren einen Blutdruckabfall aus. Zumindest im Fall von Methysergid wurde vermutet, daß die blutdrucksenkende Wirkung beim Hund das Ergebnis der Blockade zentraler serotoninabhängiger Strukturen ist, die für die Blutdruckkontrolle von Bedeutung sind (Clark et al., 1978). Es spricht also alles dafür, daß die Hemmung der tonisierenden, von S_2 -Receptoren vermittelten Serotonin-Wirkungen nicht zur Erklärung der Blutdrucksenkung durch Ketanserin genügt.

Auch wenn die Ursache der hypotensiven Wirkung hier nicht endgültig geklärt werden kann, ist Ketanserin doch ein Pharmakon von besonderem Interesse, da es möglicherweise durch einen bisher nicht bekannten Mechanismus den Blutdruck senkt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkungen des Serotonin-Antagonisten Ketanserin auf den Blutkreislauf wurden an Katzen in flacher Chloralosenarkose untersucht. Durch Infusion in den Hinterlauf bzw. in eine isolierte Darmschlinge des Tieres wurden die Wirkungen auf den Tonus von Arteriolen, Venulen und kapazitativen Venen sowie auf den transkapillären Flüssigkeitsaustausch gemessen. Zusätzlich wurden durch Injektion in die Vena femoralis die systemischen Wirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung geprüft.

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Substanz wurden die Wechselwirkungen mit Serotonin und Noradrenalin beobachtet.

Ketanserin dilatierte dosisabhängig die Arteriolen sowohl in der Extremität als auch am Darm. Die Abnahme des präkapillären Widerstandes war sowohl bei intraarterieller als auch bei intravenöser Applikation vorhanden und war nach dem Ende der Infusion bzw. Injektion in kurzer Zeit reversibel, vor allem nach systemischer Anwendung. Es handelte sich um eine lokale Wirkung am Gefäßmuskel, die sich durch Hemmung peripherer S_2 -Rezeptoren erklären läßt.

Die kapazitativen Venen wurden bei lokaler und systemischer Anwendung in sehr geringem Ausmaß tonisiert. Es liegt also auch hier eine lokale Wirkung vor, obwohl bei intravenöser Applikation gelegentlich auch eine neurogen ausgelöste Venenkonstriktion beobachtet wurde.

Der CFC als Maß für die Anzahl der durchströmten Kapillaren wurde durch Ketanserin deutlich vergrößert sowohl bei intraarterieller wie auch bei intravenöser Gabe. Der Wirkungsmechanismus ist dabei letztlich nicht geklärt.

Nicht beeinflusst wurde der Tonus der Venulen.

Die hervorstechende Wirkung von Ketanserin bei systemischer Anwendung war die ausgeprägte und lange anhaltende Blutdrucksenkung. In dem in den Versuchen angewandten Dosisbereich war eine klare Dosisabhängigkeit des hypotensiven Effekts nicht nachzuweisen. Die Herzfrequenz blieb entweder konstant oder nahm parallel dem Blutdruckabfall ab. Dies spricht ebenso wie das Fehlen einer reflektorischen Tonisierung der Widerstandsgefäße dafür, daß die peripheren Wirkungen der Substanz als Erklärung für die Blutdrucksenkung nicht ausreichen. Ein zentraler Angriffspunkt ist wahrscheinlich.

Ketanserin erwies sich als potenter Antagonist der tonisierenden Wirkungen des Serotonins, die durch S_2 -Rezeptoren vermittelt werden. Bereits in niedrigster Dosierung blockierte Ketanserin die allerdings geringe durch Serotonin hervorgerufene Venenkonstriktion. Auch die tonisierenden Wirkungen von Serotonin an den Arteriolen wurden durch Ketanserin eindeutig vermindert. Die inhibitorischen Effekte des Serotonins wurden dagegen nicht gehemmt, zum Teil deckte Ketanserin sogar die dilatatorische Komponente der Serotonin-Wirkung auf durch Hemmung der tonisierenden.

Andererseits hemmte Serotonin auch Ketanserin: Ketanserin tonisierte nach vorausgegangener Serotonin-Applikation nicht mehr die kapazitiven Venen.

Die Wirkungen von Serotonin auf den Gesamtkreislauf wurden durch Ketanserin nicht verändert.

In sehr hohen Dosen hemmte Ketanserin die venentonisierende Wirkung von Noradrenalin. Dagegen konnte die Tonisierung der präkapillären Widerstandsgefäße durch Noradrenalin mit den in den vorliegenden Versuchen angewandten Ketanserin-Dosen nicht vermindert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abdel-Sayed, W.A., M.F. Abboud, M.G. Calvelo:
Effect of local cooling on responsiveness
of muscular and cutaneous arteries and veins.
Am. J. Physiol. 219, 1772 - 1778 (1970)
- 2) Antonaccio, M.J., D.Cote:
Centrally mediated antihypertensive effects of methysergide
in spontaneously hypertensive rats.
Eur. J. Pharmacol. 36, 451 - 454 (1976)
- 3) Bass, B.G., N.M. Buckley:
Chloralose anesthesia in the dog:
a study of drug actions and analytical methodology.
Am. J. Physiol. 210, 854-862 (1966)
- 4) Bracco, M., P.C. Curti:
The vasoconstrictor factor of platelets.
Experientia 10, 71-72 (1954)
- 5) Brown, R.V., J.G. Hilton:
The effectiveness of the baroreceptor reflexes under different anesthetics.
J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 198-203 (1956)
- 6) Brunner, H., P.R. Hedwall, M. Meier:
Inhibition of acute effects of hydralazine by an adrenergic β -blocking agent.
Experientia 21, 136-137 (1956)
- 7) Cambridge, D., M.J. Davey, R. Massingham:
Prazosin, a selective antagonist at post-synaptic α -adrenoceptors.
Brit. J. Pharmacol. 59, 514 P - 515 P (1977)
- 8) Carroll, P.R., P.W. Ebeling, W.E. Glover:
The responses of the human temporal and rabbit ear artery
to 5-hydroxytryptamine and some of its antagonists.
Aust. J. exp. Biol. Med. 52, 813-823 (1974)
- 9) Charney, A.N., B.G. Bass, N.M. Buckley:
Cardiovascular effects of chloralose
in catecholamine-depleted or receptor-blocked dogs.
Arch. int. Pharmacodyn. 185, 397-405 (1970)
- 10) Clark, B.J., D. Chu, W.H. Aellig:
Actions on heart and circulation.
In: B. Berde, H.O. Schild (eds.): *Ergot alkaloids and related compounds*.
Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S., 49, 321-399.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- 11) Clerck, F. De, J.L. David, P.A.J. Janssen:
Inhibition of 5-hydroxytryptamine -
induced and amplified human platelet aggregation
by ketanserine (R41 468), a selective 5-HT₂-receptor antagonist.
Agents and Actions 12, 388-397 (1982)

- 12) Cobbold, A., B.Folkow, I.Kjellmer, S.Mellander:
Nervous and local chemical control of precapillary sphincters in skeletal muscle as measured by changes in filtration coefficient.
Acta physiol. Scand. 57, 180-192 (1963)
- 13) Comroe, J.H.:
Direct and reflex cardiopulmonary effects of serotonin.
Am.J.Physiol. 171, 715 (1952)
- 14) Cree, J. De, J.Leempoels, W. De Cock, H.Geukens, H.Verhaegen:
The antihypertensive effects
of a pure and selective serotonin-receptor blocking agent (R41 468)
in elderly patients.
Angiology 32, 137-144 (1981)
- 15) Curro, F.A., S.Greenberg, T.J.Verbeuren, P.M.Vanhoutte:
Interaction between alpha adrenergic and serotonergic activation
of canine saphenous veins.
J.Pharmacol.exp.Ther. 207, 936-949 (1978)
- 16) Demoulin, J.C.:
5-HT₂-receptor blockade in the treatment of heart failure.
Lancet, May 30, 1186-1188 (1981)
- 17) Diana, J.N.:
Capillary pressure and filtration coefficient during isoproterenol infusion.
Am.J.Physiol. 219, 1574-1584 (1970)
- 18) Diana, J.N., G.A.Shadur:
Effect of arterial and venous pressure
on capillary pressure and vascular volume.
Am.J.Physiol. 225, 637-650 (1973)
- 19) Eichler, H.:
Vergleichende Pharmakologie von Überträgersubstanzen
in tiersystematischer Darstellung.
S. 779-818: 5-Hydroxytryptaminkreis.
= Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S., 26.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971
- 20) Eriksson, E., B.Lisander:
Low flow states in the microvessels of skeletal muscle in cat.
Acta physiol. Scand. 86, 203-210 (1972)
- 21) Eriksson, E., R.Myrhaug:
Microvascular dimensions and blood flow in skeletal muscle.
Acta physiol. Scand. 86, 211-222 (1972)
- 22) Erspamer, V.:
Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines.
In: V.Erspamer (sub-ed.): 5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines.
Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S., 19, 245-359.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1966

- 23) Fara, J.W.:
Mesenteric vasodilator effects of 5-hydroxytryptamine.
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 221, 235-249 (1976)
- 24) Felix, W.:
Strömungsmessung mit Thermistoren.
Arch.Pharm.exp.Path. 244, 254-269 (1962)
- 25) Felix, W.:
Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit „Venopharmaka“.
Dtsch.med.J. 21, 456-466 (1970)
- 26) Felix, W.:
Pharmacological models for the investigation of „venotropic drugs“.
Intern.Angiol. 3, 53-59 (1984)
- 27) Felix, W., J.Remien, K.Hällfritsch:
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch.
Pflügers Arch. 329, 352-359 (1971)
- 28) Felix, W., J.Greif:
Effects of α -blockers on blood vessels in the limb.
In: Les α -bloquants; pharmacologie expérimentale et clinique.
Symposium internat. Paris [1979],
Masson, Paris, New York, Barcelona, Milano, Mexico, Rio de Janeiro, 1981
- 29) Folkow, B.:
The efferent innervation of the cardiovascular system.
Verhandl. Dtsch.Ges.Kreislaufforsch. 25, 84-96 (1959)
- 30) Folkow, B., S.Mellander:
Measurements of capillary filtration coefficient
and its use in the studies of the control of capillary exchange.
In: Capillary permeability.
Munksgaard, Kopenhagen, 1970
- 31) Fozard, J.R.:
Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin.
J.cardiovasc.Pharmacol. 4, 829-838 (1982)
- 32) Furchgott, R.F.:
The pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol.Rev. 7, 183-265 (1955)
- 33) Furchgott, R.F., J.V.Zawadzski:
The obligatory role of endothelial cells
in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.
Nature (Lond.) 288, 373-376 (1980)
- 34) Gaddum, J.H., Z.P.Picarelli:
Two kinds of tryptamine receptor.
Brit.J.Pharmacol. 12, 323-328 (1957)
- 35) Ginzel, K.H., S.R.Kattegoda:
The action of 5-hydroxytryptamine and tryptamine
on aortic and carotid sinus receptors in the cat.
J.Physiol. (Lond.) 123, 277-287 (1954)

- 36) Graham, R.M., H.F.Oates, L.M.Stoker, S.Stokes:
Alpha blocking action of the antihypertensive agent, prazosin.
J.Pharmacol.exp.Ther. 201, 747-752 (1977)
- 37) Mc Grath, M.A., J.T.Shepherd:
Histamine and 5-hydroxytryptamine-inhibition of transmitter release
mediated by H_2 - and 5-HT receptors.
Fed.Proc. 37, 195-198 (1978)
- 38) Greenberg, S.:
Venous function in hypertension.
Trends Pharmacol.Sci. 1, 121 (1980)
- 39) Guyton, A.C., H.J.Granger, A.E.Taylor:
Interstitial fluid pressure.
Physiol.Rev. 51, 527-563 (1971)
- 40) Gyermek, L.:
5-Hydroxytryptamine antagonist.
Pharmacol.Rev. 13, 399-440 (1961)
- 41) Haddy, F.J., P.Gordon, D.A.Emanuel:
The influence of tone upon responses of small and large vessels to serotonin.
Circ.Res. 7, 123-130 (1959)
- 42) Haeusler, G., L.Finch:
Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine and hypertension in the rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 272, 101-116 (1972)
- 43) Hammersen, F.:
Anatomie der terminalen Strombahn.
Urban & Schwarzenberg, München 1970
- 44) Heymans, C., E.Neil:
Reflexogenic areas of the cardiovascular system.
J. and A. Churchill Ltd., London 1958
- 45) Holt, J.P.:
The collapse factor in the measurement of venous pressure:
the flow of fluid through collapsible tubes.
Am.J.Physiol. 134, 292-299 (1941)
- 46) Hurwitz, R., R.W.Campbell, Gordon, P., F.J.Haddy:
Interaction of serotonin with vasoconstrictor agents
in the vascular bed of the denervated dog forelimb.
J.Pharmacol.exp.Ther. 133, 57-62 (1961)
- 47) Jagenau, A.H.M., et al.:
Plethysmographic registration of volume changes in a hand vein:
Effects of serotonin and of a specific antagonist.
Angiology 31, 828-832 (1980)
- 48) Johnson, P.C.:
Effects of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance
in the intestine.
Circ.Res. 16, 294-300 (1965)

- 49) Kalkman, H.O., P.Timmermans, P.A. Van Zwieten:
Characterization of the antihypertensive properties of ketanserín (R41 468)
in rats.
J.Pharmacol.exp.Ther. 222, 227-231 (1982)
- 50) Kjellmer, I.:
Studies on exercise hyperemia.
Acta physiol. Scand 64, Suppl. 244, 1-27 (1965)
- 51) Lande, I.S. De la, V.A.Cannell, J.G.Watsonson:
The interaction of serotonin and noradrenaline on the perfused artery.
Brit.J.Pharmacol. 28, 255-272 (1966)
- 52) Langer, S.Z., R.Massingham, N.B.Shepperson:
An explanation of the resistance of the noradrenaline pressor response
to prazosin blockade in vivo.
Proc. B.P.S. 30.6./1.7.1980.
Brit.J.Pharmacol. 72, 121P - 122P (1981)
- 53) Langer, S.Z., N.B.Shepperson:
Postjunctional α_1 - and α_2 -adrenoceptors.
J.cardiovasc.Pharmacol. 4, S8 - S13 (1982)
- 54) Leysen, J.E., P.M.Laduron:
A serotonergic component of neuroleptic receptors.
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 230, 337-339 (1977)
- 55) Leysen, J.E., F.Awouters, L.Kenis, P.M.Laduron, J.Vandenberk, P.A.J.Janssen:
Receptor binding profile of R41 468, a novel antagonist at 5-HT₂-receptors.
Life Sci. 28, 1015-1022 (1981)
- 56) Lundgren, O., S.Mellander:
Augmentation of tissue-blood transfer of solutes
by transcapillary filtration and absorption.
Acta physiol. Scand. 70, 26-41 (1967)
- 57) Maengwyn-Davies, G.D., T.M.Crisp, E.E.Daniel, N.B.Thoa:
Comparison of contracting agents on the isolated guinea pig aortic strip.
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 178, 344-350 (1969)
- 58) Magalini, S.I., M.Stefanini, F.E.Smith:
Vasopressor effect of synthetic 5-HT creatinine sulfate in man.
Proc. Soc.exp.Biol. 92, 433-436 (1956)
- 59) Manz, M.:
Wirkung von Dihydroergotamin
auf Venen und Arterien im Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose.
Diss. München 1975
- 60) Matsubara, I., T.Sano:
Effects of cigarette smoking on human precapillary sphincters.
Brit.J.Pharmacol. 45, 13-20 (1972)
- 61) Mellander, S.:
Aspects of the nervous control of the precapillary sphincters
with regard to the capillary exchange.
Acta physiol. Scand. 50, Suppl., 1-86 (1960)

- 62) Mellander, S., B.Johansson:
Control of resistance, exchange and capacitance functions
in the peripheral circulation.
Pharmacol.Rev. 20, 117-196 (1968)
- 63) Mellander, S., I.Nordenfelt:
Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline
on resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.
Clin.Sci. 39, 183-201 (1970)
- 64) Mey, J.G. De, P.M.Vanhoutte:
Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation
of isolated canine femoral arteries.
J.Physiol. (Lond.) 316, 347-355 (1981a)
- 65) Mey, J.G. De, P.M.Vanhoutte:
Uneven distribution of postjunctional α_1 - and α_2 -like adrenoceptors
in the canine arterial and venous smooth muscle.
Circ.Res. 48, 875-884 (1981b)
- 66) Müller-Schweinitzer, E., H.Weidman:
Basic pharmacological properties.
In: B.Berde, H.O.Schild (eds.): Ergot alkaloids and related compounds.
Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S., 49, 87-232.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- 67) Nedopil, N., W.Felix, J.Remien:
Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen
an Extremitäten der Katze in vivo.
Pflügers Arch. 349, 221-223 (1974)
- 68) Neil, E., C.R.M.Redwood, A.Schweitzer:
Pressor responses to electrical stimulation of the carotid sinus nerve in cats.
J.Physiol. (Lond.) 109, 259-271 (1949)
- 69) Nueten, J.M. Van, P.A.J.Janssen; J. Van Beek, R.Xhonneux,
T.J.Verbeuren, P.M.Vanhoutte:
Vascular effects of ketanserin (R41468),
a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors.
J.Pharmacol.exp.Ther. 218, 217-230 (1981)
- 70) Nueten, J.M. Van, P.M. Vanhoutte:
Selectivity of calcium antagonism and serotonin antagonism
with respect to venous and arterial tissues.
Angiology 32, 476-484 (1981)
- 71) Nueten, J.M. Van, P.A.J.Janssen, W. De Ridder, P.M.Vanhoutte:
Interaction between 5-hydroxytryptamine and other vasoconstrictor substances
in the isolated femoral artery of the rabbit:
effect of ketanserin (R41468).
Eur.J.Pharmacol. 77, 281-287 (1982)
- 72) Nueten, J.M. Van:
5-Hydroxytryptamine and precapillary vessels.
Fed.Proc. 42, 223-227 (1983)

- 73) Oates, J.A., M.E.Conolly, B.N.C.Prichard, D.G.Shand, G.Schapel:
The clinical pharmacology of antihypertensive drugs.
In: F.Gross (ed.): Antihypertensive agents.
Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S., 39, 571-632.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977
- 74) Oates, H.F.:
Relationship between the hypotensive and α -adrenoceptor blocking action
of prazosin.
Arch.int.Pharmacodyn. 237, 282-287 (1979)
- 75) Owen, D.A.A., E.Stuermer:
Effect of dihydroergotamine
on the capacitance, resistance and precapillary sphincter vessels
of denervated cat skeletal muscle.
Brit.J.Pharmacol. 42, 655P-656P (1971)
- 76) Page, I.H., J.W.McCubbin:
Modification of response to serotonin by drugs.
Am.J.Physiol. 174, 436-444 (1953)
- 77) Page, I.H.:
Serotonin.
Physiol.Rev. 34, 563-588 (1954)
- 78) Pappenheimer, J.R., A.Soto-Rivera:
Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities
associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs.
Am.J.Physiol. 152, 471-491 (1948)
- 79) Pappenheimer, J.R., E.M.Renkin, L.M.Borrero:
Filtration, diffusion and molecular sieving
through peripheral capillary membranes.
A contribution to the pore theory of the capillary permeability.
Am.J.Physiol. 167, 13-46 (1951)
- 80) Pascual, R., J.A.Bevan:
Evidence that changes in vascular tone may be initiated
from the intima of the rabbit aorta.
In: Vascular neuroeffector mechanism.
Raven, New York 1980
- 81) Peroutka, S.J., S.H.Snyder:
Multiple serotonin receptors.
Mol.Pharmacol. 16, 687-699 (1979)
- 82) Peroutka, S.J., S.H.Snyder:
Multiple serotonin receptors and their physiological significance.
Fed.Proc. 42, 213-217 (1983)
- 83) Rapport, M.M., A.A.Green, I.H.Page:
Cristalline serotonin.
Science 108, 329-330 (1948)
- 84) Van Reempts, J., et al.:
The inhibition of ischemic lesions of the rat gastric mucosa
by a novel serotonin antagoist.
A light and electron microscopic study.
Angiology 32 (1981)

- 85) Reid, G., M.Rand:
Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine.
J.Physiol. (Lond.) 118, 435-453 (1952)
- 86) Remien, J.:
Aktive und passive Einflüsse vasoaktiver Pharmaka
auf Venen und den transkapillären Flüssigkeitsaustausch.
Habilitationsschrift München 1974
- 87) H.H.Riedhammer:
Neurogene Wirkungen des Serotonin auf den Blutkreislauf der Katze.
Diss. München 1973
- 88) Robinson-White, A., S.Peterson, H.B.Hechtmann, D.Shepro:
Serotonin uptake by isolated adipose capillary endothelium.
J.Pharmacol.exp.Ther. 216, 125-128 (1981)
- 89) Salmoiraghi, G.C., J.W.McCubbin, I.H.Page:
Effects of d-lysergic acid diethylamide and its brom derivate
on cardiovascular responses to serotonin and arterial pressure.
J.Pharmacol.exp.Ther. 119, 240-247 (1957)
- 90) Saxena, R.P., P. van Houwelingen, I.L.Bonta:
The effects of mianserin hydrochloride
on the vascular responses
evoked by 5-HT and related vasoactive substances.
Eur.J.Pharmacol. 13, 295-305 (1971)
- 91) Schneider, J.A., F.F.Yonkman:
Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin.
J.Pharmacol.exp.Ther. 111, 84-98 (1954)
- 92) Szekeres, L., J.Gy.Papp:
Effect of adrenergic activators and inhibitors
on the electrical activity of the heart.
In: L.Szekeres (ed.): Adrenergic activators and inhibitors.
Heffter-Heubner, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, N.S. 54/1,
597-650 (Sect. III, Ch. 1).
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1980
- 93) Shepro, D., et al.:
Serotonin transport by cultured bovine endothelium.
Circ.Res. 36, 799-806 (1975)
- 94) Somlyo, A.P., A.V.Somlyo:
Vascular smooth muscle. II.
Pharmacol.Rev. 22, 249-353 (1970)
- 95) Sparks, H.V., F.L.Belloni:
The peripheral circulation: Local regulation.
Ann.Rev.Physiol. 40, 67-92 (1978)
- 96) Starling, E.H.:
On the absorption of fluids from the connective tissue spaces.
J.Physiol. (Lond.) 19, 312-326 (1896)

- 97) Ulrych, M.:
Pathogenesis of essential hypertension.
Role of the postcapillary segment of the circulation.
Angiology 30, 104 (1979)
- 98) Vanhoutte, P.M.:
Does 5-hydroxytryptamine play a role in hypertension?
Trends Pharmacol. Sci. 3, 370-373 (1982)
- 99) Vanhoutte, P.M.:
5-Hydroxytryptamine and vascular disease.
Fed. Proc. 42, 233-237 (1982)
- 100) Vanhoutte, P.M., J.M. Van Nueten, J.Symoens, P.A.J.Janssen:
Antihypertensive properties of ketanserin (R41468).
Fed. Proc. 42, 182-185 (1983)
- 101) Wallentin, I.:
Studies on intestinal circulation.
Acta physiol. Scand. 69, Suppl. 279, 1-38 (1966)
- 102) Wellens, D., E.Wauters:
Norepinephrine induced reflex vasodilatation and vascular effects of serotonin.
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 164, 140 - 149 (1966)
- 103) Wenting, G.J., et al.:
Treatment of hypertension with ketanserin,
a new selective 5-HT₂ receptor antagonist.
Brit.med.J. 284, 537-539 (1982)
- 104) Zweifach, B.W., M.Intaglietta:
Mechanics of fluid movements across single capillaries in the rabbit.
Microvasc.Res. 1, 83-101 (1968)

LEBENS LAUF

Theodor Rampp,
geb. 5. 6. 1956

Eltern: Johann Rampp und Josefa Rampp, geb. Merk

Ausbildung:

1962 - 1967	Volksschule Westerheim
1967 - 1976	Bernhard-Strigel-Gymnasium Memmingen
Juni 1976	Abitur
WS 1976/77	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1978	Ärztliche Vorprüfung
1979	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1981	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983, April	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation:

November 1979	Beginn des experimentellen Teils der vorliegenden Arbeit
---------------	--

Tätigkeit als Assistenzarzt:

Seit 1. 7. 1983	Stiftsklinik Augustinum München (Prof. Michel)
-----------------	--

